



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CARACTERIZAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM PRODUÇÃO
ANIMAL: ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS EM SUINICULTURA

INÊS MARGARIDA DOS SANTOS FERREIRA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Luís Manuel dos Anjos Ferreira

Doutor Fernando Jorge Silvano Boinas

Mestre José Manuel Gaspar Nunes da
Costa

ORIENTADOR

Mestre José Manuel Gaspar Nunes da
Costa

CO-ORIENTADOR

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira
São Braz

2014

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CARACTERIZAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM PRODUÇÃO
ANIMAL: ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS EM SUINICULTURA

INÊS MARGARIDA DOS SANTOS FERREIRA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Luís Manuel dos Anjos Ferreira

Doutor Fernando Jorge Silvano Boinas

Mestre José Manuel Gaspar Nunes da
Costa

ORIENTADOR

Mestre José Manuel Gaspar Nunes da
Costa

CO-ORIENTADOR

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira
São Braz

2014

LISBOA

Aos meus pais e ao meu irmão

“ A dúvida é o princípio da sabedoria ”

Aristóteles (384 a.C. – 322 a.C.)

Agradecimentos

Ao Dr. José Manuel Costa, por todos os ensinamentos, orientação e conselhos, pela boa disposição constante que pautou a sua orientação, acreditando sempre no meu trabalho. Por ser um exemplo de profissionalismo e liderança, com quem foi uma honra trabalhar.

À Prof.^a Dr.^a Berta São Braz, por todo o tempo e apoio disponibilizado, pela motivação, pelos conhecimentos transmitidos e pela simpatia com que sempre me recebeu.

À Eng.^a Maria João Fradinho, pela amizade e companhia e pela partilha de conhecimentos para a qual sempre se mostrou disponível. Pela paciência, incentivo e preocupação demonstrada, acreditando sempre no meu sucesso.

À Eng.^a Joana Rodrigues, pela partilha de conhecimentos, por cada palavra de motivação e por me incutir o gosto pela área da alimentação animal.

Ao Prof. Dr. Telmo Nunes, pelos imprescindíveis ensinamentos, pela prontidão com que sempre se disponibilizou para me receber, pelo interesse demonstrado e espírito crítico que tanto me ajudaram.

Ao Prof. Dr. Alfaro Cardoso, pelo apoio e disponibilidade incomensuráveis, pelo vasto conhecimento partilhado e pelo precioso incentivo e estímulo ao trabalho, dando-me a conhecer o setor da suinicultura.

A toda à minha família. Com um obrigado especial aos meus pais, pela confiança que sempre depositaram em mim, pelos valores que me transmitiram e por me terem dado a liberdade de cometer erros e fazer as minhas escolhas, e ao meu irmão por ser a pessoa especial que é, por toda a amizade, carinho e cumplicidade.

Ao Rui por estar sempre presente, mesmo quando longe, e que sempre acreditou em mim e me fez seguir em frente nos momentos mais difíceis.

A todos os meus amigos, em especial Inês, Margarida, Sara e Luís, por terem vivido comigo todo este percurso. E às minhas colegas de estágio, pela amizade e companheirismo, Rita e Fabiana.

Obrigada!

Resumo

CARACTERIZAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM PRODUÇÃO ANIMAL: ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS EM SUINICULTURA

O célere aparecimento de resistências bacterianas, torna fulcral a redução e, principalmente, o uso prudente dos antibióticos. Contudo, para comprovar essa redução são necessários dados do consumo de antibióticos em medicina veterinária que atualmente não se encontram disponíveis em Portugal.

Assim neste trabalho procurou-se reunir informação referente ao recurso a antibióticos veiculados nos alimentos medicamentosos produzidos em Portugal, caracterizando-o qualitativa e quantitativamente, sendo que estes representam cerca de 70% do consumo total de antibióticos em produção animal no país. Para além disso, procurou-se caracterizar o processo de fabrico dos alimentos medicamentosos em Portugal, o qual é fulcral para a produção de alimentos seguros para animais.

Em 2012 Portugal produziu a nível industrial 395 102 toneladas de alimentos medicamentosos destinados à produção animal, nos quais foram incorporados um total de 64 895 kg de substâncias ativas antimicrobianas. As classes de antibióticos mais utilizadas foram as tetraciclina (22 326 kg), os macrólidos (9 535 kg) e os β -lactâmicos (8 021 kg).

A suinicultura, sendo o setor que mais recorre a alimentos medicamentosos, utilizou um total de 314 528 toneladas, seguida da avicultura, bovinicultura e cunicultura. Em 2012, este setor recorreu essencialmente a substâncias que se incluem nas classes das tetraciclina (10 478 kg), dos macrólidos (5 706 kg) e das pleuromutilinas (3 784 kg), sendo que a recria e a engorda foram as fases que mais utilizaram antibióticos veiculados no alimento medicamentoso, com 7 010 kg e 8 723 kg de antibióticos, respetivamente.

O apelo à redução do uso de antibióticos tem sido seguido pelo setor suinícola que passou de uma utilização de 173 kg de antibióticos veiculados no alimento medicamentoso, por número médio de animais na população, em 2010, para 155 kg, por número médio de animais na população, em 2012, representando uma decréscimo de 10,4% da utilização destas substâncias.

Palavras-chave: alimentos medicamentosos, antibióticos, suinicultura, uso prudente, redução

Abstract

CHARACTERIZATION OF THE USE OF ANTIMICROBIAL IN ANIMAL PRODUCTION: MEDICATED FEED IN SWINE

The rapid emergence of bacterial resistance becomes crucial for the reduction and, especially, the prudent use of antibiotics in human and veterinary medicine. However, data on the use of antibiotics in livestock production, which are not currently available in Portugal, are needed in order to assess and confirm the appropriate practices in terms of animal husbandry and treatment of animals

This study characterizes qualitatively and quantitatively the use of antibiotics through medicated feed produced in Portugal, which consists on 70% of total the antibiotic consumption at national livestock level.

In 2012, Portugal produced 395 102 tonnes of medicated feed, with a total of 64,9 tonnes of antibiotic incorporated. The most commonly used classes of antibiotics were tetracycline (22,3 tonnes), followed by macrolides (9,5 tonnes) and β -lactams (8,0 tonnes).

Pig production is the sector that consumes more medicated feed in a total of 314 528 tonnes, followed by poultry, rabbits and cattle farming. In 2012, the pig industry, essentially used tetracyclines (10,5 tonnes), macrolides (5,7 tonnes) and pleuromutilins (3,8 tonnes). The consumption of these substances in medicated feed was more important in rearing and fattening phases with 7010 and 8723 kg, respectively.

Pig farming follows the reduction of antibiotic use because in 2012 the amount of antibiotics in medicated feed by the average number of animals was 155kg against 173 kg in 2010, representing a decrease of 10,4% in the use of these substances.

Key-words: medicated feed, antibiotics, pig production, prudent use, reducing

ÍNDICE GERAL

Declaração relativa às condições de reprodução da dissertação.....	i
Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	vi
Índice Geral	viii
Lista de Figuras	xi
Lista de Gráficos	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Abreviaturas	xv
I – ATIVIDADES DE ESTÁGIO	1
II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
1. Estado da arte	3
2. Produção pecuária: Suinicultura – panorama atual e perspectivas futuras.....	4
3. Utilização de antimicrobianos em produção animal	7
3.1. Enquadramento histórico.....	7
3.1.1. Introdução na alimentação animal de antimicrobianos com efeito promotor de crescimento.....	8
3.1.1.1. Modo de ação e manipulação da microbiota - Base biológica para o efeito promotor de crescimento.....	10
3.1.2. Emergência e disseminação de antibiorresistências decorrentes do uso de antibióticos promotores de crescimento	12
3.1.2.1. Restrições ao uso de antibióticos promotores de crescimento.....	14
3.2. Antibioterapia em produção animal: recurso a alimentos medicamentosos	16
3.2.1. Utilização de alimentos medicamentosos em suinicultura	20
3.2.2. Objetivos terapêuticos, profiláticos e metafiláticos do uso de antibióticos veiculados no alimento medicamentoso.....	22
3.2.3. Enquadramento legislativo: fabrico e distribuição de alimentos medicamentosos ...	23
4. Impacto na saúde pública do uso de antibióticos em produção animal – <i>One World, One Health</i>.....	25
4.1. Antibiorresistência: mecanismos e processos de transmissão	26
4.2. Riscos para o homem e para o animal	30
4.2.1. Resíduos de substâncias farmacologicamente ativas em produtos de origem animal	33
4.3. Riscos para o meio ambiente	36
4.4. Mecanismos de gestão do impacto do uso de antibióticos em produção animal	37
4.4.1. Programas de vigilância da resistência antibacteriana e consumo de antibióticos..	38
4.4.2. Uso Prudente de Antibióticos	46
4.4.3. Alternativas ao uso de antibióticos veiculados no alimento medicamentoso.....	48

4.4.3.1. Melhoramento das práticas de manejo enquanto alternativa	49
4.4.3.2. Rotinas alimentares e nutricionais como alternativa	49
4.4.3.2.1. Ácidos Orgânicos	49
4.4.3.2.2. Probióticos.....	51
4.4.3.2.3. Prebióticos.....	51
4.4.3.2.4. Enzimas.....	52
4.4.3.2.5. Outros aditivos alimentares	53
4.4.3.3. Medidas Alternativas Futuras	54
III – Trabalho Experimental: Caracterização da Utilização de Antimicrobianos veiculados no Alimento Medicamentoso	55
1. Contextualização e Objetivos	55
2. Material e métodos	56
2.1. Inquéritos	56
2.1.1. Inquérito aos fabricantes de AMs	56
2.1.2. Inquérito a explorações suinícolas da região de Lisboa e Vale do Tejo	57
2.3. População Alvo	57
2.4. Análise Estatística	58
3. Resultados	58
3.1. Resultados dos inquéritos realizados aos fabricantes de AMs	58
3.1.1. Caracterização do fabrico de AMs.....	58
3.1.2. Boas práticas de fabrico	60
3.1.3. Armazenamento	62
3.1.4. Colocação no mercado e rotulagem	64
3.1.5. Conservação de registos	65
3.2. Resultados dos inquéritos realizados às explorações.....	66
3.2.1. Caracterização da Exploração.....	66
3.2.2. Aquisição de AMs.....	70
3.2.3. Armazenamento	71
3.2.4. Utilização de antimicrobianos veiculados no AM	71
3.2.5. Consequências da utilização de AMs	73
3.2.6. Conservação de Registos.....	75
3.3. Resultados relativos à caracterização qualitativa e quantitativa do consumo de antibióticos veiculados no AM	76
3.3.1. Co-relação entre o consumo de antibióticos veiculados no alimento medicamentoso e os indicadores produtivos em cada fase.....	82
4. Discussão.....	86
4.1. Sistema de fabrico de alimentos medicamentosos em Portugal	86
4.2. Sistema de produção suínica da região LVT	88
4.3. Consumo nacional de antibióticos veiculados no alimento medicamentoso	89
5. Conclusão.....	99
IV – BIBLIOGRAFIA.....	102

V – ANEXOS	113
ANEXO I – Inquérito realizado aos fabricantes industriais de AMs	113
ANEXO II – Inquérito realizado aos fabricantes auto-produtores de AMs	120
ANEXO III - Inquérito realizado às explorações da região de Lisboa e Vale do Tejo	128
ANEXO IV – Folheto informativo elaborado sobre as condições técnico-legais para o fabrico e distribuição de alimentos medicamentosos.....	135
ANEXO V - Manual de Boas Práticas: Fabrico, Distribuição e Utilização de AMs.....	137
ANEXO VI – Exemplo de relatório de inspeção elaborado para aprovação dos estabelecimentos para o fabrico de AMs	169

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Transmissibilidade de bactérias resistentes entre o Homem, os animais e o ambiente (adaptado de FVE, 1999 e Davies, 2010)	25
Figura 2. Mecanismos de troca genética entre uma bactéria dadora e outra recetora - transformação, transdução e conjugação (adaptado de Baron, 1996)	28
Figura 3. Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos (adaptado de Moreno, 2009)	28
Figura 4. Isolados bacterianos resistentes na Europa em 2012, com enfoque em níveis entre 25 e 50% de resistência e superior a 50%, em Portugal (ECDC, 2013)	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Produção de carne de porco (milhares de toneladas) em 2012, a nível mundial (USDA, 2013)	5
Gráfico 2. Produção total de carne (em toneladas) em Portugal no ano de 2012, comparativamente aos dois anos anteriores (INE, 2013).....	6
Gráfico 3. Efetivo suíno em Portugal nos últimos 3 anos (milhões) (INE, 2013; Declaração de Existências, 2013)	6
Gráfico 4. Consumo de ração antes e após a indução de infeção experimental por <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> em suínos, sendo o tempo 0h o momento da infeção (Palermo-Neto, 2007).....	21
Gráfico 5. Tendência média da distribuição, por espécies animais, dos resíduos de antimicrobianos obtidos no Plano de Controlo de Resíduos a nível Europeu (Comissão Europeia, 2008, 2009, 2010, 2011).....	35
Gráfico 6. A- Níveis de resistência a diferentes antibióticos em <i>Salmonella spp.</i> de aves, suínos e bovinos, nos EM que reportaram os seus dados em 2012; B- Níveis de resistência a diferentes antibióticos em <i>Campylobacter spp.</i> de aves, suínos e bovinos, nos EM que reportaram os seus dados em 2012 (adaptado de EFSA&ECDC,2014).....	42
Gráfico 7. Níveis de resistência a diferentes antibióticos no indicador <i>E.coli</i> de aves, suínos e bovinos, nos EM que reportaram os seus dados em 2012 (Adaptado de EFSA&ECDC,2014)	43
Gráfico 8. Total de vendas de antimicrobianos nos 25 países da UE que reportaram os seus dados em 2011 (EMA, 2013)	45
Gráfico 9. Distribuição de vendas de agentes antimicrobianos utilizados principalmente em animais de produção, incluindo cavalos, por via de administração no ano 2011 (EMA, 2013)	45
Gráfico 10. Espectro de ação das substâncias ativas autorizadas que incorporam os AMs para suínos (DANMAP, 2013; Guardabassi, 2008).....	48

Gráfico 11. Percentagem de respostas obtidas quer de fabricantes industriais, quer de fabricantes auto-produtores	58
Gráfico 12. Quantidades (Ton) de AMs fabricados por industriais e auto-produtores, nos anos 2010, 2011 e 2012, em função da espécie animal de destino.	59
Gráfico 13. Frequência absoluta da utilização das medidas técnico-organizacionais a nível de fabricantes industriais	61
Gráfico 14. Frequência absoluta sobre as condições de armazenamento dos AMs nos fabricantes em Portugal	63
Gráfico 15. Percentagem de aplicação do princípio <i>FEFO</i> pelos industriais	63
Gráfico 16. Frequência absoluta sobre o destino comercial dos AMs fabricados a nível nacional.....	64
Gráfico 17. Frequência absoluta sobre o destino da colocação no mercado dos AMs fabricados em Portugal	64
Gráfico 18. Frequência absoluta do registo de tratamentos (tx) na exploração a nível dos auto-produtores.....	66
Gráfico 19. Percentagem dos diferentes tipos de sistemas de produção das explorações inquiridas.....	67
Gráfico 20. Frequência absoluta sobre a aplicação de medidas de biossegurança a nível das explorações	68
Gráfico 21. Scores de Biossegurança (%) atribuídos às 82 explorações inquiridas	70
Gráfico 22. Percentagem relativa ao motivo que preconiza a utilização de antibióticos no AM a nível das explorações	70
Gráfico 23. Frequência absoluta de realização de antibiogramas pelos veterinários nas explorações no ano de 2012.....	72
Gráfico 24. Frequência relativa (%) das respostas às questões sobre as consequências de utilização de antibióticos no AM.....	73
Gráfico 25. A – Frequência relativa (%) da utilização das diversas classes de antibióticos utilizadas no fabrico nacional de AM em 2012, em função da espécie animal de destino; B - Consumo absoluto (kg) em 2012, das diversas classes de antibióticos veiculados no AM, por espécie animal de destino	74
Gráfico 26. Quantidade (kg) de substâncias ativas, por classes de antibióticos, utilizadas a nível nacional em 2012 na produção suinícola.....	78
Gráfico 27. Quantidade (kg) de substâncias ativas, por classe de antibióticos, utilizadas a nível nacional em 2012 no fabrico de AM, em função das diversas fases de produção suinícola.....	79
Gráfico 28. Frequência relativa (%) da utilização em 2012 das diversas classes de antibióticos, em função da fase de produção a nível das explorações suinícolas da região LVT.....	80

Gráfico 29. Percentagem de utilização das diferentes classes de antibióticos, em animais de produção, em Portugal, nos anos 2010, 2011 (EMA, 2013) e 2012 (dados da autora).....	81
Gráfico 30. Análise descritiva da influência da utilização (S) ou não utilização (N) de polimixinas nos indicadores produtivos [taxa de mortalidade (%) (N=36) e ganho médio diário (GMD (g/d)) (N=9)], na fase de recria na produção de suínos.....	82
Gráfico 31. Análise descritiva da influência da utilização (S) ou não utilização (N) de tetraciclina nos indicadores produtivos [taxa de mortalidade (%) (N=45), ganho médio diário (GMD(g/d))(N=32), índice de conversão (IC) (N=33), idade ao abate (dias) (N=42) e peso ao abate (kg) (N=42)], na fase de engorda na produção de suínos.....	84
Gráfico 32. Análise descritiva da influência da utilização (S) ou não utilização (N) de macrólidos nos indicadores produtivos [taxa de mortalidade (%) (N=45) e ganho médio diário (GMD) (N=32)], na fase de engorda na produção de suínos.....	85
Gráfico 33. Análise comparativa do total de AMs (Ton) produzidos para suínos (dados da autora) e o respetivo efetivo nacional declarado em 2010, 2011 e 2012 (FAOstat, 2011; INE, 2013).....	91
Gráfico 34. Utilização de AMs (Ton) (dados da autora) por número de animais em cada fase de produção (x1000 cabeças), em 2012 (INE, 2013).....	95
Gráfico 35. Relação entre os scores de biossegurança das explorações e a respetiva quantidade de AM consumida (kg) por animal produzido na recria (A) e na engorda (B).....	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Substâncias ativas autorizadas como PMMs em Portugal e respetivas espécies de destino, com referência à utilização destas substâncias em medicina humana (Portal DGAV, 2014; Prontuário Terapêutico Infarmed, 2014).....	18
Tabela 2. Condições patológicas mais frequentes em suínos que requerem terapêutica antibiótica de grupo ou individual, por fase de produção (EFSA, 2009)	20
Tabela 3. Efeito fisiológicos, nutricionais e metabólicos dos antibióticos veiculados aos animais como AMs (Commsion, 1997)	23
Tabela 4. Exemplos de resistência cruzada entre antibióticos usados em animais e humanos (CIWF, 2011)	29
Tabela 5. Dados relativos às vendas em Portugal por substância ativa em 2011 (EMA, 2013)	44
Tabela 6. Efeitos benéficos dos ácidos orgânicos a nível orgânico quando adicionados à ração como aditivo alimentar (Suryanarayana, 2012)	50
Tabela 7. Efeitos do óxido de zinco comparativamente aos antibióticos na performance de leitões pós-desmame (dia 0 a 28) (Thacker, 2013)	54

Tabela 8. Frequência absoluta e percentagem sobre a aplicação das condições administrativo-legais para fabrico e cedência de AMs.....	59
Tabela 9. Frequência absoluta e percentagem sobre a origem das PMMs que incorporam os AMs fabricados em Portugal.....	60
Tabela 10. Frequência absoluta e percentagem de utilização de diversas medidas técnico-organizacionais para evitar e controlar a ocorrência de contaminações cruzadas	60
Tabela 11. Frequência absoluta e percentagem sobre a aplicação do sistema APPCC e controlo de qualidade, no que respeita à adição da PMM no alimento composto durante o processo de fabrico dos AMs.....	62
Tabela 12. Frequência absoluta e percentagem sobre o cumprimento dos requisitos de conservação dos registos relativos às receitas médico-veterinárias e à rastreabilidade das PMMs incorporadas nos AMs	65
Tabela 13. Classificação e número de explorações de acordo com o seu efetivo, segundo a nomenclatura do programa SIRO da região LVT da DGAV	67
Tabela 14. Ponderação (%) atribuída aos parâmetros de biossegurança das explorações inquiridas (adaptado de Universidade de Ghent, 2014)	69
Tabela 15. Média da importância relativa dos critérios para a escolha do antimicrobiano a veicular no AM a nível das explorações.....	72
Tabela 16. Quantidade (kg) de PMMs utilizadas no fabrico de AMs para animais de produção e respetivas substâncias ativas utilizadas (kg), por classe de antibióticos.....	76
Tabela 17. Quantidade (kg) de substâncias ativas utilizadas no fabrico nacional de AMs durante o ano 2012 pelos fabricantes industriais, por classe de antibióticos, espécie animal e respetivas fases de produção	77
Tabela 18. Quantidade (kg) de substâncias ativas utilizadas no fabrico nacional em 2012 de AMs destinados à espécie suína, por classe de antibióticos e em função das fases de produção consideradas.....	79
Tabela 19. Frequência absoluta das associações de antibióticos utilizados em 2012, em função da fase de produção a nível das explorações suínícolas da região LVT.....	81

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AM(s) – Alimento(s) Medicamentoso(s)

APC – Antibióticos Promotores de Crescimento

APPCC – Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controlo

ARBAO – *Antibiotic Resistance in Bacteria of Animal Origin*

°C – graus Celcius

CAA – Controlo Oficial da Alimentação Animal

CIPARS – *Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance*

CMI – Concentração Mínima Inibitória

DAA – Divisão de Alimentação Animal

DANMAP – *The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme*

DGAV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DMM – Dispositivos de Medição e Monitorização

DSNA – Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação

EARS-Net – *The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*

ECDC – *European Centre for Diseases Prevention and Control*

EM – Estados Membros

EMA – *European Medicines Agency*

ESVAC – *The European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*

EUA – Estados Unidos da América

FAO – *Food and Agriculture Organization*

FDA – *Food and Drug Administration*

FEFO – *First expired-First Out*

FPA – Fator de Proteína Animal

GMD – Ganho Médio Diário (g/d)

HR – Humidade Relativa

IACA - Associação Portuguesa dos Industriais de Alimentos Compostos para Animais

IC – Índice de Conversão

IgA – Imunoglobulina A

INE – Instituto Nacional de Estatística

Kg - quilograma

LMR – Limite Máximo de Resíduos

MARAN – *Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands*

MRSA – *Staphylococcus aureus* metacilina-resistente

NARMS – *National Antimicrobial Resistance Monitoring System*

OEDC – *The Organization for Economic Co-Operation and Development*

PANRUAA – Plano de Ação Nacional para a Redução de Utilização de Antibióticos em Animais

PCC – Ponto Crítico de Controlo

PNPR – Plano Nacional de Pesquisa de Resíduos

PMM(s) – Pré-mistura(s) Medicamentosa(s)

PR – *Protophysalis rubrum* (corante)

QS – *Quorum Sensing*

RASFF – *Rapid Alert System for Food and Feed*

RUMA – *The Responsible Use of Medicines in Agriculture Alliance*

SVARM – *Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring*

SWEDRES-SVARM – *Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance Human Medicine - Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring*

Ton - tonelada

TSA – Teste suscetibilidade a antibióticos

UE – União Europeia

USDA – *United States Department of Agriculture*

VETSTAT – *The Danish System for Surveillance of the Veterinary Use of Drugs for Production Animals*

VRE – *Enterococcus* sp. Vancomicina-resistente

VRSA – *Staphylococcus aureus* vancomicina-resistente

WHO – *World Health Organization*

I – ATIVIDADES DE ESTÁGIO

A presente dissertação é o culminar de um estágio curricular de cerca de 8 meses na área da alimentação animal, sob orientação do Dr. José Manuel Costa (Chefe da Divisão de Alimentação Animal-DAA, da Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação-DSNA, da Direção Geral de Alimentação e Veterinária-DGAV) e sob co-orientação da Prof^a. Dr.^a. Berta São Braz (docente da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa). O estágio teve lugar nas instalações da DSNA da DGAV, tendo as atividades desenvolvidas sido realizadas nas mesmas ou em serviço externo inerente.

A DAA tem como competências:

- ✓ Assegurar e acompanhar a aplicação da regulamentação relativa à alimentação animal, designadamente no que se refere a matérias-primas, aditivos e pré-misturas de aditivos, alimentos geneticamente modificados para animais, alimentos compostos para animais, incluindo os alimentos com objetivos nutricionais específicos, substâncias indesejáveis e outros contaminantes em alimentos para animais, bem como dos requisitos de higiene dos alimentos para animais;
- ✓ Planificar, coordenar, supervisionar e avaliar a execução do controlo oficial no âmbito da alimentação animal (CAA);
- ✓ Assegurar e coordenar a elaboração da legislação relativa aos alimentos medicamentosos, bem como dos processos de aprovação e controlo dos estabelecimentos que os produzam e/ou colocam no mercado;
- ✓ Avaliar os riscos associados aos alimentos para animais na cadeia alimentar, com consequente apoio técnico e legal aos sistemas de gestão, designadamente os sistema de alerta rápido (RASFF);
- ✓ Coordenar e assegurar o registo ou aprovação dos estabelecimentos do setor dos alimentos para animais em todas as suas fases, nomeadamente, produção primária, transformação, processamento, transporte, comercialização, venda a retalho e utilização dos alimentos para animais;
- ✓ Assegurar o suporte técnico específico às trocas intracomunitárias e para concessão de livre prática veterinária das importações de alimentos para animais provenientes de países terceiros;
- ✓ Assegurar em articulação com outras unidades ou organismos o apoio técnico e a coordenação dos controlos oficiais aos estabelecimentos e alimentos para animais;
- ✓ Emitir pareceres científicos, técnicos e regulamentares, sobre as matérias relacionadas com a qualidade, segurança, rotulagem e requisitos de higiene dos alimentos para animais.

Os principais objetivos do estágio passaram pela contextualização legislativa da alimentação animal no que se refere a alimentos medicamentosos mas também a alimentos compostos e

requisitos de higiene intrínsecos aos alimentos para animais, aprendizagem dos procedimentos inerentes à aprovação de estabelecimentos para o fabrico e/ou distribuição de alimentos medicamentosos e alimentos compostos, bem como integração nas restantes competências da Divisão. Assim, o estágio na DAA permitiu o desenvolvimento e participação em diversas atividades, tais como:

- Elaboração e realização de inquéritos sobre o fabrico nacional de alimentos medicamentosos, quer a industriais quer a auto-produtores de alimentos para animais, bem como sobre a utilização dos mesmos a nível das explorações suínolas da região de Lisboa e Vale do Tejo;
- Acompanhamento de vistorias e inspeções para aprovação ou renovação das autorizações dos estabelecimentos para fabrico ou distribuição de alimentos medicamentosos para animais;
- Acompanhamento de visitas técnicas para aprovação de estabelecimentos para fabrico de alimentos compostos para animais;
- Elaboração de modelos de relatório para vistoria ou inspeção de aprovação ou renovação de estabelecimentos fabricantes ou distribuidores de alimentos medicamentosos para animais;
- Elaboração de modelo de relatório de inspeção de instalações de produção primária e boas práticas de alimentação animal;
- Elaboração de Manual de Boas Práticas de Fabrico, Distribuição e Utilização de Alimentos Medicamentosos;
- Elaboração do Manual de Boas Práticas – Sistema APCC aplicado ao setor de alimentação animal;
- Elaboração de folheto informativo sobre fabrico e distribuição de alimentos medicamentosos para animais;
- Desenvolvimento de base de dados em Access dos estabelecimentos autorizados para o fabrico e distribuição de alimentos medicamentosos para animais;
- Desenvolvimento de base de dados em Access para o controlo oficial da alimentação animal (CAA) para o ano de 2013, e respetiva receção dos boletins analíticos;
- Participação em sessões de debate inerentes ao Plano de Ação Nacional para a Redução do Uso de Antibióticos nos Animais (PANRUAA);
- Participação na Reunião Regional dos Industriais da Associação Portuguesa de Alimentos Compostos para Animais – IACA, com lançamento do Manual de Boas Práticas de Fabrico, Distribuição e Utilização de Alimentos Medicamentosos elaborado.

II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Estado da arte

A agricultura global tem sofrido ao longo dos anos, uma revolução com profundas implicações na saúde humana, nos seus meios de subsistência e no ambiente. Esta revolução deve-se ao fomento de uma crescente demanda por alimentos de origem animal, devido ao crescimento populacional a nível mundial. Este crescimento evidencia-se, quando se verifica que o consumo *per capita* de géneros alimentícios de origem animal, nos países desenvolvidos cresceu cerca de 50% entre os anos 1970 e 1990 (Delgado, Rosegrant, Steinfeld, Ehui & Courbois, 1999). Este crescimento populacional, embora tenha abrandado, não estagnou, estimando-se que a população mundial crescerá mais de um terço, ou 2,3 biliões de pessoas, entre 2009 e 2050 (Food and Agriculture Organization [FAO], 2009).

Assim, desde o descobrimento nos anos 40, de que baixas concentrações de antibióticos podiam melhorar o índice de crescimento dos animais, os antimicrobianos promotores de crescimento viram a sua utilização ampliada em produção animal (Anadón, 1999). Desde aí, e de modo a assegurar quantidades suficientes de alimento para suprir as necessidades de uma população mundial que se encontra em rápido crescimento, difundiu-se a utilização de uma ampla gama de fármacos em todo o mundo a nível agropecuário (Aryal, 2001). Contudo, a produção animal apesar de poder recorrer à antibioterapia individual, torna-se sempre mais rentável e eficiente uma terapêutica de grupo, através do alimento ou da água de bebida, sendo esta prática, essencialmente utilizada na suinicultura e avicultura (MCEwen & Fedorka-Cray, 2002). O alimento para animais, quando incorpora um medicamento denomina-se “Alimento Medicamentoso” (AM), o qual não é mais do que a *mistura de uma ou mais pré-misturas medicamentosas com o alimento, preparada previamente à sua colocação no mercado e destinada a ser administrada aos animais de exploração sem transformação* (Decreto-Lei nº151/2005). A utilização destes produtos é fundamental à atual intensificação da produção animal e, pode ter aplicação numa vertente terapêutica, profilática ou metafilática, consistindo igualmente numa componente muito importante no bem-estar animal (Barbosa, 2007).

Contudo, o sucesso da utilização de qualquer agente antimicrobiano é comprometido pelo potencial desenvolvimento de tolerância ou resistência a esse composto, desde a altura em que este é administrado pela primeira vez (Davies & Davies, 2010). E o que se verifica é que esta larga utilização de antimicrobianos quer em humanos quer em animais, tem sido seguida por um aumento da emergência de bactérias resistentes a esses antimicrobianos (Guigère, Prescott, Baggot, Walker & Dowling, 2006).

Apesar da resistência bacteriana a antimicrobianos observada em medicina humana poder ser atribuída ao seu uso em pacientes humanos, tem sido discutido que a utilização de antibióticos em medicina veterinária, na produção animal e na agricultura, contribui para o

aparecimento de antibiorresistências em agentes patogénicos transmitidos através dos géneros alimentícios de origem animal (Giguère, 2013). Por isso, cedo começaram a ser discutidas as consequências da administração de antimicrobianos no alimento para os animais de produção e, se esta representaria ou não um perigo para a saúde pública, bem como para a saúde animal (Kiser, 1976). Adicionalmente, surgiu a pressão de consumidores cada vez mais informados e preocupados com os resíduos de antibióticos na carne. Como resultado, a Europa tem vindo a restringir cada vez mais a utilização de antibióticos na produção pecuária, implementando programas de vigilância das antibiorresistências, bem como do consumo de antibióticos (Thacker, 2013; Giguère, 2013). Estes programas apelam à redução da utilização de antibióticos na medicina veterinária mas, também na medicina humana, numa perspetiva de “*Uma Só Saúde*”.

Tendo estas premissas em consideração, este estudo pretende caracterizar qualitativa e quantitativamente o consumo de antibióticos, focando-se na sua administração oral sob a forma de AM, uma vez que esta é a via de administração mais representativa em produção animal a nível nacional (European Medicines Agency [EMA], 2013). Permite-se, assim, dar um primeiro passo na recolha de dados do recurso a antibióticos em produção animal. Adicionalmente, permite-se caracterizar o propósito da sua utilização, por espécie animal, estreitando o alvo para a suinicultura, uma vez que esta é a maior consumidora de antibióticos veiculados como AM (Directorate-General for Health and Consumers [DGSCo], 2010). Pretende-se ainda caracterizar o fabrico destes produtos, de acordo com as condições em que são produzidos, uma vez que o processo de produção de AMs pode constituir-se como fator de contaminação ou inadequabilidade dos mesmos, caso os requisitos não sejam cumpridos.

2. Produção pecuária: Suinicultura – panorama atual e perspetivas futuras

Desde a II Guerra Mundial, a produção animal tem sido caracterizada por uma maior intensidade e escala de produção, impondo-se a necessidade de melhorar o manejo das doenças infecciosas e de potenciar a nutrição com o objetivo de alcançar uma elevada performance produtiva e zootécnica (McEwen, 2002). Esta intensificação advém do desenvolvimento tecnológico, industrial e económico que o setor tem sofrido, que consequentemente, fragilizou a correlação anteriormente existente entre a agricultura e a pecuária, culminando, na grande maioria dos casos, na segregação geográfica de ambas as atividades (McEwen, 2002; Barcellos, Marques, Mores, Coelho & Borowski, 2009).

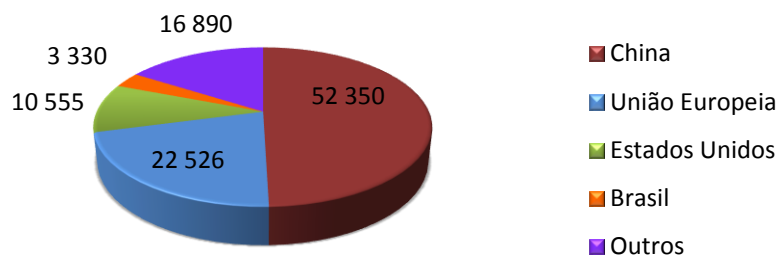
Devido às dificuldades encaradas pelas explorações de pequena dimensão em competir com os meios tecnológicos de explorações mais intensivas, a suinicultura sofreu uma diminuição do número de efetivos. Contudo, a densidade populacional dos efetivos aumentou como consequência da concentração destes em áreas geográficas cada vez mais delimitadas, tendo-se verificado também a tendência para o agrupamento dos animais em grupos etários

cada vez mais restritos. Este incremento da população efetiva nas explorações, aumentou previsivelmente o número de casos de doença infecciosa quer do foro respiratório, quer gastrointestinal. Neste cenário torna-se extremamente difícil viabilizar a eficiência de uma suinicultura sem lhe facultar mecanismos de defesa adicionais, entre os quais os antibióticos e as vacinas se encontram na linha da frente (Barcellos, 2009).

Assim, dando ênfase ao mercado suinícola atual, importa salientar que a carne de porco é a fonte de proteína animal mais consumida no mundo, sendo praticamente o dobro da carne de vaca. Segundo o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA), em 2012 foram consumidas 105,12 milhões de toneladas de carne de porco, face a 56,02 milhões de toneladas de carne de vaca, sendo a carne de aves de capoeira a segunda mais consumida no mundo com cerca de 86,76 milhões de toneladas (United States Department of Agriculture [USDA], 2013).

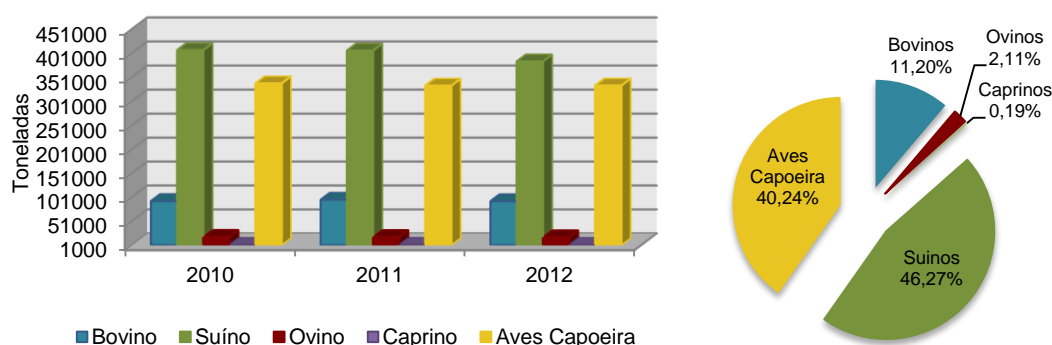
Do global da produção de carne de porco, tal como ilustrado no gráfico 1, aproximadamente 50% é detida pela China, seguindo-se a União Europeia (UE) com cerca de 20% e os Estados Unidos da América (EUA) com 10% da produção mundial (USDA, 2013).

Gráfico 1. Produção de carne de porco (milhares de toneladas) em 2012, a nível mundial (USDA, 2013)



Em Portugal, tal como no mundo, a suinicultura afigura-se uma importante atividade económica no setor agropecuário, tendo em 2012 representado 46,27% da produção total nacional (gráfico 2). Contudo, nesse ano a produção de carne de suíno (384 mil toneladas) teve uma variação negativa de 5,6%, relativamente ao ano anterior (Instituto Nacional de Estatística [INE], 2013).

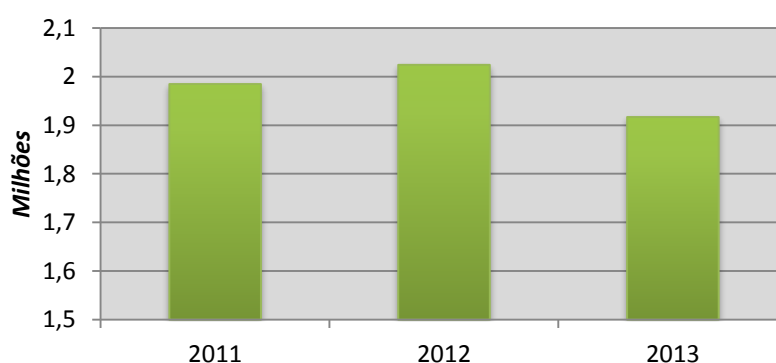
Gráfico 2. Produção total de carne (toneladas) em Portugal no ano de 2012, comparativamente aos dois anos anteriores (INE, 2013)



Acompanhando a crescente procura por alimentos de origem animal, o efetivo mundial de suínos tem vindo a apresentar um padrão de crescimento na última década, enquanto na União Europeia (UE), este tem-se mantido relativamente estável (FAOstat, 2011).

Em Portugal (gráfico 3), pese embora essa tendência de estabilidade se mantenha, há a destacar um crescimento de cerca de 2% do efetivo nacional entre o ano 2011 e 2012 (INE, 2013). Já a transição de 2012 para 2013 foi abrupta relativamente ao efetivo total nacional verificando-se uma redução de 5,3%, o que poderá ter sido ampliado pela entrada em vigor, no início de 2013, de novas normas de bem-estar animal, cujo impacto, ainda não completamente mensurado, poderá ter conduzido a uma redução do efetivo suíno nacional que se verificou em todas as fases produtivas (INE, 2013; DGAV, 2013).

Gráfico 3. Efetivo suíno em Portugal nos últimos 3 anos (milhões) (INE, 2013; Direção Geral de Alimentação e Veterinária [DGAV], 2013)



Este padrão de crescimento tem-se verificado na última década e em apenas cinco anos o mercado mundial sofreu uma expansão em cerca de 25% devido à ampliação das importações de alguns países, particularmente do este da Ásia e da América do Norte. Assim, dando continuidade ao ritmo consistente de expansão da década atual e, na expectativa de uma crescente procura e baixo custo da alimentação animal, prevê-se para 2014, um recorde de 108,9 milhões de toneladas de carne de porco produzidas (USDA, 2013).

A corroborar este panorama de crescimento, a *Food and Agriculture Organization* (FAO) e a *The Organisation for Economic Co-Operation and Development* (OECD) perspetivam o crescimento dos países em desenvolvimento e o retorno à estabilidade de crescimento económico dos países desenvolvidos, sublinhando uma projeção viável do futuro aumento da procura e das necessidades por parte da população. Consequentemente, verificar-se-á um aumento significativo da produção de carne, principalmente devido ao crescimento da produtividade proveniente do progresso genético, do melhoramento da saúde animal e avanço das práticas de alimentação do setor suinícola, cujos ciclos de produção são curtos, permitindo alterações técnicas rápidas. O aumento do consumo *per capita* prevê-se maior nos países em desenvolvimento (aumentando para mais do dobro), enquanto para os países desenvolvidos esse aumento será menos notório resultando essencialmente do envelhecimento populacional, alterações do estilo de vida e das dietas (The Organisation for Economic Co-Operation and Development [OECD]/FAO, 2013).

Por conseguinte, para dar resposta a este ritmo de crescimento impõe-se a necessidade de um acompanhamento veterinário profilático e/ou terapêutico adequado a nível da produção pecuária, por forma a assegurar a saúde e bem-estar dos animais, garantindo assim a produtividade exigida.

3. Utilização de antimicrobianos em produção animal

Pese embora a descoberta das bactérias no final do século XIX tenha estimulado a investigação de regimes terapêuticos e preventivos apropriados, um tratamento de sucesso veio apenas com a descoberta e introdução dos antibióticos meio século mais tarde (Davies, 2010). Atualmente os antimicrobianos são mesmo ferramentas indispensáveis para a diminuição da morbilidade e mortalidade associada a doenças infecciosas e desde a sua introdução na medicina veterinária, a produtividade pecuária e a saúde pública têm melhorado significativamente (Giguère, 2013). Pelo exposto impera diferenciar os conceitos de antibiótico e antimicrobiano. Antibiótico é qualquer substância usada no combate a infeções puramente bacterianas, enquanto antimicrobiano é um termo mais abrangente que engloba todas as substâncias que matam ou inibem o crescimento de microrganismos como bactérias, vírus, coccídeos ou fungos (WHO, 2014).

3.1. Enquadramento histórico

Os primórdios da história dos antibióticos remontam a 1909, quando Paul Erlich, um físico e investigador alemão, produziu Salvarsan, também conhecido por composto 606 (produzido na sua 606ª experiência animal). Salvarsan (arsfenamina) foi o primeiro composto químico documentado como cura para uma doença infecciosa – a Sífilis (Jones & Riche, 2003).

Mais tarde, Alexander Fleming, um bacteriologista inglês, descobriu que os fluídos corporais e outros materiais inibiam os micróbios através de um material que ele denominou lisozima. Contudo, verificou-se que esta lisozima apenas era eficiente em bactérias pouco virulentas.

Subsequentemente em 1928, Fleming observou que o crescimento de *Staphylococcus spp.* em placas de agar era inibido por colónias de fungos e, sequencialmente, descreveu as propriedades desse material que ele denominou de penicilina. Embora o seu supervisor se opusesse por considerar que as vacinas poderiam curar todas as doenças, Fleming continuou as suas pesquisas sobre a penicilina, o que lhe valeu o Prémio Nobel da Medicina em 1945, em conjunto com outros galardoados (Jones, 2003).

Inspirado por Erlich, Gerhard Domagk, físico e pacifista alemão, descobriu em 1932 que um corante vermelho PR (*prontosil rubrum*) protegia ratos e coelhos de infeções por *Streptococcus spp.* e *Staphylococcus spp.* Mais tarde foi descoberto que o composto ativo do PR era sulfanilamida, um composto parente das modernas sulfamidas (Jones, 2003).

Mais tarde, Selman Waksman, um microbiologista do solo iniciou uma pesquisa por novos antibióticos a partir do *Actinomycetes* e, em 1944 um dos seus estudantes, Albert Schatz, isolou e testou as atividades antibacterianas da estreptomicina, a qual foi introduzida na altura como o único antibiótico efetivo contra a tuberculose (Jones, 2003). Graças a esta descoberta Waksman definiu pela primeira vez Antibiótico (Davies, 2010).

3.1.1. Introdução na alimentação animal de antimicrobianos com efeito promotor de crescimento

A utilização de antimicrobianos na alimentação dos animais surgiu praticamente por acidente quando se tentava determinar a natureza do Fator de Proteína Animal (FPA), o qual era necessário para o equilíbrio das rações de suínos e aves. Desta forma, em 1948, a vitamina B12 foi isolada, caracterizada e determinada como sendo o FPA (Jones, 2003). Contudo, pesquisas posteriores mostraram que alguns micélios fúngicos continham componentes, posteriormente identificados como antibióticos, que na ausência de uma infeção conhecida, promoviam o crescimento de forma mais eficiente do que a vitamina B12 (Visek, 1978; Jones, 2003).

O uso de antibióticos como promotores de crescimento (APC) remonta, assim, aos anos 50 quando se comprovou o seu efeito benéfico sobre o crescimento dos animais. Este efeito benéfico é complexo, devendo-se ao encadeamento de diversas ações e, por isso, no início o mecanismo de promoção do crescimento não foi claramente compreendido. No entanto, tendo em conta que a eficácia destes antibióticos depende da sua administração oral e, que não se verifica um efeito favorável sobre o crescimento de animais axénicos, poderia assumir-se que estes compostos atuam tanto na regulação da população bacteriana residente no trato gastrointestinal, como na absorção de nutrientes favorecendo o crescimento animal (Anadón, Martínez-Larrañaga & Frejo, 1999; Moreno, 2008).

Moore *et al.* (1946), foram os primeiros a provar a componente promotora de crescimento dos antibióticos observando que após a administração de estreptomicina e sulfasuxidina isoladas ou em administração combinada a pintos, os animais exibiam aumento da taxa de crescimento, sugerindo a inibição das bactérias intestinais responsáveis pela produção de

materiais tóxicos ou pela inviabilização da disponibilidade de vitaminas dietéticas para o animal. Este foi um resultado inesperado uma vez que apenas alguns anos antes, a administração de sulfamidas na ração, a ratos e a pintos, tinha mostrado depressão dos índices de crescimento (Jones, 2003).

Em 1950, Stokstad e Jukes, ambos pioneiros na investigação de vitaminas, descreveram que a adição de uma massa micelial, produzida pela fermentação de *Streptomyces aureofaciens*, ao alimento de suínos e aves resultava num incremento significativo dos índices de crescimento. Assim, mais do que uma simples resposta ao suprimento de vitamina B12, muito do melhoramento da produtividade foi diretamente atribuído à presença de concentrações baixas de clortetraciclina (Visek, 1978; Giguère, 2013).

Sequencialmente, em 1951 a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de antibióticos na alimentação animal sem prescrição médico-veterinária (Jones, 2003). Esta aprovação desencadeou a necessidade de outros investigadores documentarem o efeito estimulador do crescimento dos antibióticos em suínos. Assim, Wahlstrom, Cohn, Terrill e Johnson (1952), verificaram que os índices de crescimento de suínos aumentavam significativamente após administração de aureomicina ou cloromicetina na ração, postulando que os antibióticos influenciavam favoravelmente a flora intestinal. Esses autores atribuíram este efeito à possível inibição de bactérias indesejáveis que retardariam o índice de crescimento ou ao aumento do número de bactérias que sintetizam fatores desconhecidos necessários aos suínos ou fatores conhecidos presentes em quantidades subótimas. No mesmo ano, Hoefer, Luecke, Thorp e Johnston (1952), estudaram o efeito da terramicina no crescimento de suínos alimentados com níveis diferentes de proteína. Os resultados deste estudo evidenciaram que o nível de proteína é negligenciável, tendo a terramicina aumentado significativamente os índices de crescimento em suínos alimentados com rações contendo diferentes teores de proteína. Também Terrill, Becker, Adams e Meade (1952), documentaram uma vez mais, a importância da presença da vitamina B12 nas rações para a eficiência no ganho médio diário (GMD) de suínos em crescimento, mostrando o efeito da bacitracina, até aí tão pouco estudado quando incluída na ração comparativamente à aureomicina, verificando que ambas estimulam o crescimento e permitem a redução do índice de conversão alimentar (IC). Contudo a aureomicina revelou-se mais eficaz, com um incremento de 27% no GMD face a 16% da bacitracina.

Esta prática de aditivar a alimentação animal com antibióticos desenvolveu-se paralelamente à produção animal intensiva, permitindo otimizar a produção de géneros alimentícios numa altura de mudança e aumento das necessidades, garantindo uma utilização do alimento e índices de produção mais eficientes (Anadón, 1999). Além disso, uma vez que os custos dos antibióticos baixaram e, se verificou que o mesmo espectro de antibióticos que promoviam o crescimento e a eficiência alimentar em doses baixas, mostrava também controlar doenças

endêmicas num grande número de animais, este tipo de utilização tornou-se, economicamente, praticável (Gustafson & Bowen, 1997).

3.1.1.1. Modo de ação e manipulação da microbiota - Base biológica para o efeito promotor de crescimento

Após o nascimento, as bactérias do ambiente, da mãe e da dieta começam a colonizar o trato gastrointestinal quase imediatamente. Independentemente do mecanismo de entrada desta flora microbiana, o resultado final é sempre uma população diversa e estável de bactérias que protege o animal do estabelecimento de espécies bacterianas patogénicas (Dibner & Richards, 2005). Pasteur em 1885, foi aparentemente, o primeiro a questionar se o bem-estar do hospedeiro se poderia manter na ausência de bactérias (Vissek, 1978).

Um dos mais importantes objetivos em produção animal, é determinar a microbiota ótima para o animal (máximo benefício com o mínimo custo) e subsequentemente manipular essa microbiota através de suplementos dietéticos para obter a microbiota desejada. Quando surgiram, os antibióticos tornaram-se a intervenção dietética mais comum para modular a microbiota intestinal (Dibner, 2005).

O mecanismo de atuação destes compostos deverá ter como alvo o intestino porque alguns antibióticos não são absorvidos. Depois de várias demonstrações de que a administração oral de antibióticos não provocava efeito promotor do crescimento em animais axénicos, foram realizados estudos sobre o mecanismo promotor de crescimento que se focaram na interação entre o antibiótico e a microbiota intestinal (Dibner, 2005).

As bactérias comensais competem com o hospedeiro por nutrientes, secretam compostos tóxicos e induzem uma resposta imune/inflamatória continuada no trato gastrointestinal, o que tem um impacto negativo na saúde e performance do animal. Assim, a população bacteriana influencia uma variedade de processos protetores imunológicos, fisiológicos e nutricionais do trato gastrointestinal e exerce um efeito profundo na saúde, desenvolvimento e performance dos animais monogástricos (Dibner, 2005).

O grande benefício desta microbiota é a resistência que confere à colonização por organismos patogénicos, um fenómeno também conhecido como exclusão competitiva. Uma das explicações para a eficiência deste processo é o facto da microbiota residente segregar compostos com efeito antimicrobiano, tais como ácidos orgânicos, por estimulação direta do sistema imunitário, por competição por nutrientes e adesão às superfícies mucosas (Dibner, 2005). Desta forma, a microbiota gastrointestinal: afeta o crescimento e desenvolvimento do hospedeiro, influencia os requisitos nutricionais, afeta a morfogénese do trato gastrointestinal, modifica, através da atividade metabólica, substâncias endógenas e exógenas introduzidas no lúmen gastrointestinal e representa um papel ativo na prevenção do estabelecimento de microrganismos estranhos (Vissek, 1978). Outro benefício passa pela estimulação do desenvolvimento das defesas intestinais do hospedeiro pela microbiota bacteriana (Dibner, 2005). Por exemplo, um porco adulto secreta várias gramas de IgA a cada dia, da qual

aproximadamente 50% é específica para antígenos da mesma microbiota residente. Contudo, a secreção de IgA específica da microbiota pode custar ao animal várias centenas de gramas de proteína ao longo da sua vida (Dibner, 2005).

Estão propostos uma série de mecanismos para explicar o efeito dos APC. Entre os mais aceitos, estão aqueles em que estes agentes assumem exercer o seu efeito atuando na microbiota intestinal para causar um conjunto de alterações benéficas: (1) causando danos letais ou subletais às bactérias patogênicas, (2) causando uma redução na produção de toxinas bacterianas, (3) reduzindo a utilização bacteriana de nutrientes essenciais, (4) permitindo o aumento da síntese de vitaminas e outros fatores de crescimento, (5) melhorando a absorção de nutrientes pela redução da espessura do epitélio intestinal, (6) reduzindo a renovação das células epiteliais da mucosa intestinal e (7) reduzindo a motilidade intestinal (Visek, 1978; Barton, 2000). Aparentemente, a adição de APC às rações altera as características intestinais de tal modo que eles se tornam mais próximos das características observadas nos animais axênicos (Swedish Government, 1997). Alguns efeitos adicionais dos APC, passam pela diminuição da espessura das vilosidades, bem como pela redução da totalidade da parede intestinal. Isto pode ser devido, em parte, à redução da proliferação celular da mucosa na ausência de ácidos gordos de cadeia curta derivados da fermentação microbiana. A diminuição da parede intestinal e das vilosidades da lâmina própria tem sido usada para explicar o aumento da digestibilidade dos nutrientes, observada aquando da utilização de APC (Dibner, 2005). Mais se refere que sendo estimado que cerca de 6% da energia veiculada na dieta dos suínos é perdida devido à fermentação microbiana no estômago e intestino delgado, os antibióticos adicionados ao alimento uma vez que alteram a atividade da população bacteriana, poderão prevenir alguma desta perda. Para além disso, as bactérias intestinais também inativam as enzimas digestivas pancreáticas e metabolizam a proteína dietética com a produção de amónia e aminas biogénicas, como a cadaverina, contudo os antibióticos inibem estas atividades e aumentam, assim, a digestibilidade da proteína da dieta (Doyle, 2001). A atuação das bactérias sobre substâncias nitrogenadas no lúmen intestinal, corrobora a premissa anterior, uma vez que se acredita que esta seja a principal fonte de amónia no organismo fora dos tecidos. Assim, as bactérias contribuem significativamente para a concentração de amónia sanguínea portal através da disseminação da proteína ingerida e hidrólise bacteriana da ureia. Este processo é a maior fonte de amónia exógena, um conhecido tóxico para animais endotérmicos. Vários estudos mostram que a hidrólise de ureia diminui com a administração de antibióticos como penicilina ou clorotetraciclina (Visek, 1978; Pluske, Dividich & Verstegen, 2003). Pese embora a ação benéfica dos diversos antibióticos, os compostos que são largamente distribuídos no organismo e têm largo espectro de atividade produzem uma maior resposta de crescimento (Visek, 1978).

3.1.2. Emergência e disseminação de antibiorresistências decorrentes do uso de antibióticos promotores de crescimento

Os genes de resistência e os seus mecanismos de transferência já existiam muito antes da introdução de antibioterapia na medicina humana e veterinária, sendo que a emergência da resistência antibiótica não era um fenómeno inesperado (Giguère, 2013). A prova surge o estudo de Dancer, Shears e Platt (1997), que evidencia a ocorrência natural de bactérias resistentes a compostos antibacterianos em isolados de amostras colhidas nos glaciares do ártico, com uma idade estimada em cerca de 2000 anos.

Um dos primeiros relatos de resistência em animais produtores de géneros alimentícios foi feito por Starr e Reynolds (1951), provando que o uso de estreptomicina, APC em perus, resultava no aparecimento rápido de bactérias coliformes resistentes à estreptomicina, alertando para o potencial risco para a saúde pública e animal do uso indiscriminado de antibióticos. Também Wahlstrom *et al.* (1952), no seu estudo sugeriram a possibilidade da existência de estirpes de *E. coli* resistentes à cloromicetina quando observaram que após 16 dias de administração deste composto, as contagens fecais de *E.coli* voltavam ao normal, após uma redução das mesmas nos primeiros 9 dias do estudo.

Em 1953, surgiu uma elevada incidência de estirpes de *Shigella* sulfamida-resistentes e, desde 1955 que foram isoladas estirpes de *Shigella* multirresistentes, verificando-se o aumento da sua frequência de ano para ano (Watanabe, 1963).

Estes factos levaram ao estudo contínuo destes mecanismos de resistência e, em 1959, investigadores japoneses descobriram que a multirresistência poderia ser facilmente transferida entre *Shigella* e *E. coli* em culturas mistas, postulando que este fenómeno se devia a fatores de resistência (fatores R), que teriam na sua origem cromossomas bacterianos, que são transferidos de célula para célula por conjugação e posterior recombinação. A este fenómeno Watanabe chamou de Hereditarietà Infecciosa (Watanabe, 1963). Este afirmou ainda, que o facto dos fatores R poderem ser transferidos entre todos os géneros de *Enterobacteriaceae*, entre outros, por bactérias não patogénicas como a *E. coli*, constitui um grave problema de saúde pública (Watanabe, 1963). O facto destes fatores R poderem mediar resistência a antibióticos que não foram previamente usados, foi demonstrado por Smith (1967), sugerindo uma relação entre a seleção de genes resistentes e a contaminação iatrogénica do ambiente.

Um estudo realizado por Webb e Davies (1993), propôs que os antibióticos continham sequências de ADN dos microrganismos usados na sua produção, que codificavam genes de resistência, sendo que desta forma, a administração destes compostos veiculava um número considerável de cópias de genes que codificavam resistência ao antibiótico em questão. Desta forma, a presença de sequências específicas de ADN em antibióticos usados como profilaxia, terapêutica ou mesmo promotores de crescimento terá contribuído para o desenvolvimento de resistência aos antibióticos em bactérias clinicamente relevantes. Webb *et al.* (1993),

sugeriram ainda, que um primeiro passo chave no desenvolvimento de bactérias antibiorresistentes seria a transformação do ADN da bactéria no ambiente.

O emprego de antibióticos nos alimentos para animais produtores de géneros alimentícios suscitou inquietação desde o início da sua utilização, desde que investigadores verificaram que a alimentação com baixos níveis de antibióticos criava uma pressão de seleção na microbiota bacteriana dos animais. O efeito desta pressão de seleção levava ao aparecimento de numerosas estirpes resistentes de *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Pasteurella hemolytica*, *P. multocida*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus pleuropneumoniae*, *Clostridium perfringens* e muitas outras espécies, sendo que estes microrganismos podiam transmitir genes de resistência a bactérias que não os possuíam (Aryal, 2001; Love, 2011).

Em 1960, o *Agricultural and Medical Research Council Committee of Great Britain*, apoiando o recurso aos APC, sugeriu que estes ofereciam vantagens económicas à produção animal, uma vez que reduziam os seus custos (Love, 2011). Em 1962, o comité Netherthorpe, apoiando esta premissa, emitiu um relatório no qual concluía que não existiam evidências de que o uso de antibióticos na agricultura constituía um risco para a saúde pública (Mathew, Cissel & Liamthong, 2007). Todavia, em 1969, o comité Swann, no parlamento britânico, discutiu o desenvolvimento de antibiorresistência em bactérias patogénicas para o Homem, tendo sido postulada a proibição do uso subterapêutico de antibióticos, com utilidade terapêutica em medicina humana, na alimentação animal com o objetivo de promoção do crescimento. Consequentemente procedeu-se, de imediato, à retirada da penicilina e tetraciclina da lista de APC autorizados na UE, sendo apenas permitida a sua utilização sob prescrição médico-veterinária (Visek, 1978; Dibner, 2005; Moreno, 2008).

Este comité foi um ponto de viragem na utilização dos antibióticos como aditivos na alimentação animal. Inicialmente houve um aumento nos casos de diarreia pós-desmame, causada por *E. coli* enterotoxinogénica, e dos índices de mortalidade, bem como um aumento na utilização total de antibióticos devido ao incremento do recurso à sua vertente terapêutica. Contudo, a situação corrigiu-se por si própria a médio prazo, com o melhoramento das condições higio-sanitárias e de biossegurança das explorações, bem como com o aperfeiçoamento da formulação nutricional, diminuindo assim a incidência de doenças e, consequentemente, o recurso a antibióticos (Walton, 1986; Barton, 2000; Doyle, 2001). O relatório final deste comité permitiu a elaboração de uma lista de recomendações acerca da utilização prudente de antibióticos, quer na vertente terapêutica, quer como aditivos alimentares. Além disso, foi emitida uma advertência para que o uso de antibióticos, enquanto aditivo, fosse restringido apenas às substâncias com pouca ou nenhuma aplicação enquanto agentes terapêuticos em medicina veterinária e humana, e que igualmente, não prejudicassem a eficácia dos antibióticos prescritos com objetivo terapêutico, devido ao desenvolvimento de resistência cruzada entre estirpes de bactérias resistentes (Barton, 2000;

Giguere, 2006). Neste seguimento, em 1978 a Dinamarca banuiu o uso do cloranfenicol em animais de produção devido ao risco de pancitopenia em Humanos causada por resíduos da substância nos géneros alimentícios de origem animal (Pedersen, 1999).

Porém, a pressão da indústria tem influenciado toda a trajetória das políticas reguladoras que cercam o uso de antibióticos na produção animal. Em 1972, a FDA propõe uma política reguladora da utilização de antibióticos, que assentou em evidências de que a utilização de antibacterianos favorecia a seleção de fatores R, e apontou os animais como possíveis reservatórios destes genes e como culpados do aparecimento de resíduos de antibióticos nos produtos de origem animal, uma vez que se verificava o aumento na prevalência de bactérias antibiorresistentes no Homem (Kiser, 1976). Todavia, entre 1972 e 1973, a forte reação contra a proposta da FDA, por parte dos representantes da indústria da produção animal, da indústria farmacêutica veterinária e alguns investigadores da ciência animal, forçou a revisão da mesma no final de 1974, para incorporar considerações sobre o valor dos antibióticos na alimentação animal relativamente ao aumento do GMD, à eficiência alimentar e ao controlo das doenças (Love, 2011).

3.1.2.1. Restrições ao uso de antibióticos promotores de crescimento

Apesar do fluxo constante de artigos relatando a resistência a antibióticos em isolados bacterianos proveniente de animais alimentados com estes aditivos alimentares, as autoridades de saúde e industriais mostravam-se indiferentes à problemática, até que em 1986, o Parlamento Sueco impôs a retirada dos APC (Swedish Government, 1997). Contudo, a ideia de que a redução do uso de antibióticos permitiria reverter o problema da crescente antibiorresistência foi rapidamente abalada com o estudo de Langois, Dawson, Cromwell e Stahly (1986). Neste estudo a administração de antibióticos foi banida durante 13 anos num grupo de suínos criados em sistema intensivo e a percentagem de isolados tetraciclina-resistentes passou de cerca dos 94% iniciais para valores entre os 20% e os 40% no final dos 13 anos. No entanto, mesmo sem exposição a antibióticos, estes animais, após serem transportados para outro local, apresentaram um aumento para 80% de resistência. Assim Langois *et al.* (1986), sugeriram que outros fatores como a idade, o manejo e o ambiente e, também fatores de *stress* como o transporte, podem influenciar os níveis de resistência. Concluindo que apenas a privação total de antibióticos permitiria eliminar as resistências, todavia, na prática, isto não é possível considerando a necessidade, mesmo que ocasional, de recorrer ao seu uso numa vertente terapêutica (Langois, 1986; Gustafson, 1997).

Em 1990, a Comissão Europeia emite a Diretiva 90/167/CE que estabelece o regime jurídico de preparação, colocação no mercado e utilização de AMs para animais na UE. Contudo, apenas em 2005 esta diretiva é transposta para a legislação nacional pelo Decreto-Lei nº151/2005 de 30 de agosto.

Em 1993, em Inglaterra, surgiram relatos de *Enterococcus* e *Staphylococcus aureus* resistentes aos peptidoglicanos, nomeadamente à vancomicina, isolados em animais

produtores de géneros alimentícios. Esta descoberta foi inesperada visto que os peptidoglicanos não eram aprovados para o tratamento de infeções em animais, mas sim em Medicina Humana onde a vancomicina é considerada um antibiótico crítico e de utilização restrita. Contudo a utilização de avoparcina, um antibiótico da classe dos peptidoglicanos, era aprovada como APC veiculado no alimento. E assim, foi banido o primeiro APC, a avoparcina, em 1995 na Dinamarca por representar um potencial risco para a saúde pública (Pedersen, 1999; Dibner, 2005). Este exemplo foi seguido pela Noruega e Alemanha e, dois anos mais tarde, a Comissão da UE baniu a avoparcina em todos os estados membros (EM) (Pedersen, 1999; Dibner, 2005).

A entrada da Suécia na UE, em 1995, teve uma influência decisiva na proibição da maior parte dos APC, uma vez que este havia sido o primeiro país a eliminar o uso de antibióticos com este propósito 9 anos antes.

A preocupação com a emergência de resistência bacteriana, estendeu-se previsivelmente, à *World Health Organisation* (WHO) que, em 1997, emitiu um relatório sobre o impacto do uso de antimicrobianos em animais de produção afirmando que embora se conheça o potencial destes compostos para o desenvolvimento de resistências, pouco se sabe do seu real impacto na medicina e saúde pública (WHO, 1997).

No ano seguinte, o Parlamento Europeu discutiu a utilização de antibióticos na alimentação animal apelando a uma revisão do uso de antibióticos e substâncias similares na alimentação animal ponderando o risco que estes representam para a saúde pública (Parlamento Europeu, 1998).

Um dos marcos da história nesta temática encontra-se nas Recomendações de Copenhaga, nascidas de uma conferência celebrada em 1998, nas quais se propuseram ações a empreender para tentar mitigar o problema das resistências bacterianas aos antibióticos. Uma destas recomendações era a criação de redes de vigilância dos níveis de resistência nas bactérias presentes tanto nas pessoas como nos animais (Moreno, 2008).

Após esta conferência foi homologado o Regulamento (CE) nº 2821/98 de 17 de Dezembro, que altera a Diretiva 70/524/CEE relativa aos aditivos na alimentação para animais, no que respeita à retirada da autorização de certos antibióticos, tendo sido removidos a bacitracina de zinco, espiramicina, virginamicina e fosfato de tilosina a partir de 1 de Janeiro de 1999 (Regulamento (CE) nº 2821/98).

Entre julho e setembro de 1999, a UE baniu o uso de outros antimicrobianos com efeitos promotores de crescimento (olaquinox e carbadox) por serem considerados um risco de toxicidade ocupacional inaceitável (Dibner, 2005; Giguère, 2013), passando a estar disponíveis, para efeitos promotores de crescimento, unicamente a monensina, salinomicina, avilamicina e flavomicina (Brumano & Gattás, 2009).

Em dezembro de 1999, a indústria suinícola dinamarquesa parou voluntariamente o uso dos restantes APC em suínos. A Dinamarca tornou-se assim, o primeiro país a restringir o uso de

antibióticos ao uso terapêutico com prescrição médico-veterinária desde janeiro de 2000 (Dibner, 2005). No entanto, exclusão progressiva dos APC até 2006, foi exigida a nível comunitário, culminando, no início desse mesmo ano, na suspensão da autorização do uso de avilamicina, flavomicina, monesina sódica e salinomicina sódica (Regulamento (CE) nº 1831/2003; Dibner, 2005 e Moreno, 2008). Sendo que as duas últimas mantêm-se aprovadas como coccidiostáticos, exclusivamente para aves (DGSANCO, 2014).

A partir desta data os antibióticos passaram a ser permitidos nas rações apenas veiculados como AM deixando de ser incorporados como aditivos, ou seja, as dosagens subterapêuticas deixam de ser permitidas, sendo apenas autorizadas dosagens terapêuticas e/ou profiláticas. Estas restrições levaram à diminuição da gama de opções de fármacos para o tratamento de suínos doentes. Consequentemente, existem elevados níveis de resistência da *E.coli* enterotoxinogénica a múltiplos antibióticos, à qual assomam evidências da emergência de uma conexão genética entre a resistência e o aparecimento de novos serotipos de elevada virulência, tanto que o uso de antibióticos pode não só manter a resistência, mas também permitir o desenvolvimento de bactérias mais virulentas (Giguère, 2013).

As possíveis consequências de tais restrições incluem (1) a diminuição do incentivo para o desenvolvimento de novos fármacos, (2) a fraca eficiência produtiva, (3) o aumento compensatório da profilaxia ou tratamento, (4) o aumento da incidência das doenças infecciosas nos animais e/ou (5) limitações na capacidade dos médicos veterinários para tratar ou prevenir doenças (McEwen, 2002).

3.2. Antibioterapia em produção animal: recurso a alimentos medicamentosos

Tal como supramencionado, importa realçar uma vez mais a diferença entre aquilo que era a utilização de antibióticos enquanto aditivos para a alimentação animal e o recurso aos AMs. Isto é, enquanto aditivos, os antibióticos eram utilizados em doses subterapêuticas que promoviam a eficiência alimentar e consequentemente a produtividade, já o uso destas substâncias sob a forma de PMM para incorporação no AM é feito através do recurso a doses terapêuticas e/ou profiláticas para os respetivos objetivos.

A preocupação com a utilização de antibióticos veiculados no AM aos animais e o seu possível impacto na saúde pública, prende-se com os antibióticos utilizados e com o modo como estes são usados. Assim, os antibióticos importantes em medicina humana não devem ser usados em animais de produção, particularmente quando a administração é massiva. Nesta perspetiva, o seu uso profilático revela-se problemático não só pelos compostos utilizados, mas também pela falha na definição da duração apropriada para aquilo que é o uso profilático de determinado antibiótico (Barton, 2000). Apesar da utilização de APC não ser atualmente permitida na UE, países que exportam para Portugal, como é o caso do Brasil e dos EUA, mantêm esta prática autorizada, apesar das restrições nos antibióticos aprovados para que a produção interna destes países possa integrar o mercado europeu. Esta situação representa assim um foco de inquietação, uma vez que os antibióticos usados são considerados

comprometedores da eficácia de alguns antibióticos chave em medicina humana e a duração do tratamento pode ser contínua durante toda a vida dos animais tratados (Barton, 2000). Da mesma forma, países em que a receita médico-veterinária não é obrigatória para o uso de AMs no tratamento de doenças que necessitam de um diagnóstico médico-veterinário, pode promover a administração do antibiótico de modo inconsistente com o seu uso pretendido (Love, 2011).

Inicialmente, o critério de aprovação das pré-misturas medicamentosas⁽¹⁾ (PMMs) era baseado na segurança do animal alvo. Subsequentemente, foram introduzidos requisitos de eficácia e mais tarde, a segurança alimentar e ambiental tornaram-se igualmente fatores a considerar para a sua aprovação (Gustafson, 1997).

Atualmente em Portugal estão autorizadas 85 PMMs, das quais 79 estão autorizadas para suínos (Portal DGAV^b, 2014). Na tabela 1 resumem-se, os 19 compostos antimicrobianos autorizados como PMM, em Portugal.

⁽¹⁾ Pré-mistura medicamentosa: todo o medicamento veterinário, em veículo apropriado, preparado antecipadamente com vista ao fabrico ulterior dos alimentos medicamentosos (DL 151/2005)

Tabela 1. Substâncias ativas autorizadas como PMMs em Portugal e respetivas espécies de destino, com referência à utilização destas substâncias em medicina humana (Portal DGAV, 2014^b; Infarmed, 2014)

Fármaco	Família	Espécies Autorizadas	Medicina Humana
Antibióticos			
Amoxicilina	β -lactâmico	S; A	✓
Ampicilina	β -lactâmico	S; B; A	✓
Apramicina	Aminoglicosídeo	S; C	✗
Bacitracina Zinco	Polipéptido	C	✗
Clortetraciclina	Tetraciclina	S; A	✓
Colistina	Polipéptido	S; A; B; C	✗
Doxiciclina	Tetraciclina	S	✓
Espectinomicina	Aminoglicosídeo	S	✗
Florfenicol	Fenicol	S; P	✗
Lincomicina	Lincosamida	S	✓
Neomicina	Aminoglicosídeo	S; A; B	✓
Oxitetraciclina	Tetraciclina	S; A; B; O/C; C	✓
Sulfadiazina	Sulfonamida	S; B; P	✓
Sulfadimetoxina	Sulfonamida	S; A; C	✗
Tiamulina	Pleuromutilina	S; A; C	✗
Tilmicosina	Macrólido	S; C	✗
Tilosina	Macrólido	S; A	✗
Trimetropim	Pirimidina	S; A; B; C; P	✓
Valnemulina	Pleuromutilina	S	✗

Legenda: S-Suínos; A-Aves; B-Bovinos; O/C-Ovinos/Caprinos; C-Coelhos; P-Peixes

Pese embora exista uma resposta mais efetiva após administração por via parental, a administração de antibióticos em produção animal é comumente realizada pela via oral. Esta via de administração, para além de representar menores níveis de *stress* induzidos ao animal, permite a redução dos efeitos secundários da injeção, como o choque anafilático ou lesões tecidulares no local da injeção (Giguère, 2013). Para além disso, representa um método conveniente de administração de uma substância farmacologicamente ativa a um grande número de animais criados intensivamente, pois assegura que cada animal recebe uma dose apropriada por via oral (Bogan, 1983).

Os tratamentos antibióticos veiculados no alimento, ocorrem, predominantemente nas fases mais precoces da produção com objetivo profilático e, são tipicamente descontinuados com a maturidade do animal, isto é com a proximidade das fases finais de produção para evitar a presença de resíduos nos géneros alimentícios aquando do abate (McEwen, 2002). Contudo, os animais doentes apresentam geralmente anorexia, o que pode interferir com a ingestão da dose do antibiótico fazendo com que a substância ativa não atinja as concentrações necessárias para a obtenção de níveis terapêuticos no organismo (Barcellos, 2009). Também, a febre, danos concorrentes em órgãos e doenças gastrointestinais podem influenciar a concentração sérica final das substâncias. Isto é particularmente relevante quando os fármacos utilizados para o tratamento das doenças, são veiculadas no alimento, uma vez que, os animais que mais precisam de tratamento poderão ser aqueles que menos estão capazes

de aceder a doses consistentes com o tratamento da doença em causa (Love, 2011). Para além disso, algumas substâncias ativas administradas oralmente tais como as tetraciclínas, podem ligar-se a catiões (ex.: cálcio) que se encontram no alimento, havendo assim uma diminuição da sua biodisponibilidade, resultando numa concentração sérica abaixo da concentração mínima inibitória⁽²⁾ (CMI). Da mesma forma, as proteínas, carboidratos e gorduras presentes nos alimentos podem alterar a absorção de muitas substâncias (Love, Davis, Bassett, Gunther & Nacjman, 2011).

O uso de AMs *ad libitum* tem sido, por isso, associado à ingestão de doses imprecisas levando à sobre ou subdosagem. A sobredosagem pode provocar toxicidade e presença de resíduos na carne ou leite, e para além disso tem sido implicada na introdução de resíduos de antimicrobianos e dos seus metabolitos nos efluentes resultantes das operações animais. Por sua vez, a subdosagem pode induzir falha terapêutica ou ocorrência de microrganismos antibiorresistentes nos animais produtores de géneros alimentícios (Love, 2011).

Idealmente, o tratamento ou uso profilático/metafilático de antibióticos só deve ser iniciado após avaliação dos resultados dos exames laboratoriais e testes de suscetibilidade a antibióticos (TSA) quer a nível de grupo, quer a nível individual, para orientar a escolha do fármaco. No entanto, na prática o diagnóstico definitivo restringe-se muitas vezes a um exame e diagnóstico clínico e, caso a suspeita seja de origem bacteriana a escolha do antibiótico a usar, recai sobre a experiência do médico veterinário em situações anteriores semelhantes ou no seu conhecimento teórico sobre a infeção em causa (Barcellos, 2009). Adicionalmente, o médico veterinário deverá ter em consideração outros critérios, como os objetivos de produção da exploração e o bem-estar animal. Contudo, na realidade, os antibióticos são muitas vezes usados nos animais de produção sem aconselhamento médico-veterinário (McEwen, 2002).

Na perspetiva de medicina de grupo, a via de administração oral torna-se, no entanto mais dispendiosa, uma vez que todos os animais recebem medicação independentemente de apresentarem ou não uma condição patológica e, ainda pelo facto de os animais receberem medicação por um período mais prolongado do que aquele que seria realmente necessário. Contudo, quando se trata de uma doença do foro gastrointestinal e é necessário um período de várias semanas para controlar o problema, o AM é a forma mais indicada de administração do antibiótico (Giguère, 2013).

⁽²⁾ Concentração mínima inibitória: concentração mínima de uma substância antimicrobiana, que sob determinadas condições, previne o crescimento bacteriano (EMA, 2001)

3.2.1. Utilização de alimentos medicamentosos em suinicultura

Na área da produção animal, a indústria suinícola permanece como a maior consumidora de AMs, pois a maioria dos suínos consome AMs nalguma etapa da sua vida. Os AMs são rotineiramente utilizados em leitões após o desmame e nos EUA existem estudos que mostram que 85% das explorações usam antibióticos na ração na fase de engorda/acabamento (Mathew, 2007; Giguère, 2013).

Em suinicultura, tal como em qualquer outra área pecuária, os tratamentos são aplicados numa perspetiva de medicina de grupo, não só por motivos de rentabilidade e gestão produtiva mas também por questões de eficiência económica da exploração. Como tal, uma vez que os tratamentos individuais são um trabalho demasiado intensivo e que representam uma fonte significativa de *stress* para os suínos, a ótica profilática sobrepõe-se, frequentemente, à terapêutica, sendo a grande maioria dos tratamentos coletivos administrados pelo alimento ou pela água de bebida. A exceção é a maternidade, onde o tratamento individual é a abordagem mais comum (McEwen, 2002; Giguère, 2013).

A entrada na recria, isto é a fase pós-desmame, é a fase mais crítica do crescimento do suíno e, um dos fatores decisivos que influencia o crescimento nesta fase é o grau de infeção com agentes patogénicos. Estudos realizados nesta área demonstram que a exposição a estes organismos e as suas toxinas pode afetar adversamente a estrutura e função intestinal (Pluske, 2003). Assim, em suinicultura, é fundamental considerar as doenças que podem afetar cada fase de produção e qual o tipo de antibioterapia mais adequada para o tratamento das mesmas (tabela 2).

Tabela 2. Condições patológicas mais frequentes em suínos que requerem terapêutica antibiótica de grupo ou individual, por fase de produção (European Food Safety Authority [EFSA] & EMA, 2009)

Fase de produção	Condição Patológica	Antibioterapia de Grupo	Antibioterapia Individual
Porcas Reprodutoras	Infeções articulares	-	×
	Mastite	-	×
	Metrite	-	×
Leitões	Enterite	×	-
	Septicémia	×	×
	Meningite	×	-
	Infeções umbilicais	-	×
	Infeções dérmicas	×	-
Recria e Engorda	Enterite	×	-
	Pneumonia	×	-
	Infeções por caudofagia	×	×

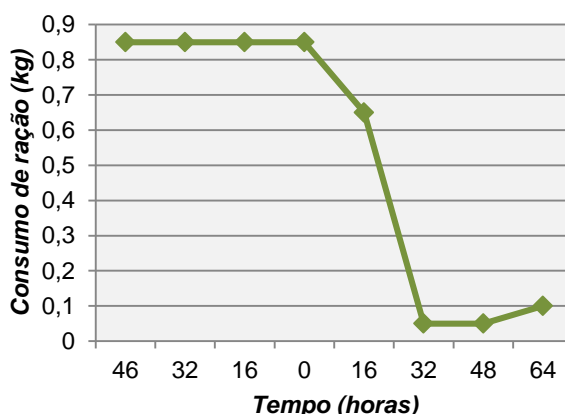
Legenda: (×) - Realizado; (-) - Não realizado

Pese embora o facto de os animais estarem estabulados em grupos numerosos, poder indiciar uma elevada prevalência de doença, o que irá resultar inevitavelmente no uso excessivo de antibióticos, a produção intensiva, nomeadamente de suínos e aves, tem uma baixa

prevalência de doenças infecciosas, uma vez que os animais vivem em ambientes estáveis nos quais as alterações nas rotinas dietéticas e de manejo são mantidas num mínimo absoluto (Walton, 1986).

Em suinicultura, a questão da anorexia nos animais doentes é ampliada pelo facto dos alimentos serem fornecidos *ad libitum* aos suínos, o que significa que os animais elegem se comem ou não, e em que quantidades ingerem o alimento (gráfico 4) (Palermo-Neto, 2007). O mesmo é transposto, obviamente, para os AMs. Esta problemática é corroborada pelo estudo de Pijpers *et al.* (1991), no qual foi induzida pleuropneumonia a um grupo de 6 porcos com *Actinobacillus pleuropneumoniae* e foi determinada a influência da presença de doença infecciosa, no consumo de água e ração. Ambos os parâmetros avaliados tiveram uma redução abrupta. Embora se tenha verificado a recuperação ao longo dos dias pós-infecção, dificilmente se torna a atingir a normalidade.

Gráfico 4. Consumo de ração antes e após a indução de infecção experimental por *Actinobacillus pleuropneumoniae* em suínos, sendo o tempo 0h o momento da infecção (Palermo-Neto, 2007)



Os antibióticos mais usados em suinicultura no AM são as tetraciclinas, tilosina, bacitracina de zinco, clortetraciclina, sulfametazina e outras sulfamidas (McEwen, 2002; Mathew, 2007). Este recurso aos antibióticos na produção suinícola tem criado 2 focos de inquietação no consumidor. O primeiro deles é alvo de maior preocupação, advém da ocorrência de bactérias antibiorresistentes devido à utilização de antibióticos nas explorações suínas. O segundo, passa pelo receio da presença de resíduos perigosos nas carnes. Sabendo isto, os produtores de carne de porco estão alertados sobre a necessidade de ganhar a confiança do consumidor no produto adquirido (Giguère, 2013).

3.2.2. Objetivos terapêuticos, profiláticos e metafiláticos do uso de antibióticos veiculados no alimento medicamentoso

Na maioria dos países a prescrição de antibióticos para tratamento é restrita a médicos veterinários, os quais realizam a administração destes produtos de modo profissional, consciente e para o benefício dos animais. Contudo existe uma grande variedade de legislação entre países no que respeita ao uso de antibióticos (Pedersen, 1999).

De um modo geral, o uso terapêutico dos antibióticos envolve o tratamento individual de animais num curto período de tempo com doses que excedem a CMI de um agente patogénico conhecido ou suspeito. No entanto, por vezes em sistemas muito intensivos, a terapêutica é administrada através do alimento ou da água de bebida. Sendo que nestes casos a eficácia do tratamento pode ser duvidosa em algumas situações, como por exemplo em animais doentes que nem sempre comem ou bebem, como já referido. O tratamento profilático envolve doses moderadas a elevadas de antibiótico, administrado no alimento ou na água por um período de tempo definido, a um grupo de animais (Barton, 2000). Este método de tratamento ocorre numa perspetiva preventiva, pelo conhecimento de que determinada faixa etária é mais suscetível a determinados tipos de patologias (Barcellos, 2009). No entanto, em determinadas situações de terapêutica de grupo, pode ser implementada uma abordagem metafilática, cujo objetivo passa por tratar os animais doentes enquanto se previne o aparecimento da doença no restante grupo (McEwen, 2002). Este tipo de protocolos terapêuticos são desenhados para proteger populações de animais durante o período de tempo que eles estão mais suscetíveis ou mais predispostos à exposição a um agente específico (Gustafson, 1997).

A administração de antibióticos tem 3 grandes âmbitos de ação (tabela 3), para além do seu efeito primordial de combate às infeções inibindo a proliferação bacteriana. O primeiro passa pelo seu efeito metabólico, melhorando o desempenho dos animais através do efeito direto sobre o seu metabolismo (efeito que só se verifica com agentes absorvidos a nível do trato gastrointestinal), o segundo pelo efeito nutricional inibindo as bactérias que competem pelos nutrientes essenciais ao hospedeiro, promovendo a sua maior disponibilidade, e por último, o seu efeito fisiológico que altera a morfologia do trato gastrointestinal melhorando a capacidade de absorção (Brumano, 2009).

Tabela 3. Efeitos fisiológicos, nutricionais e metabólicos dos antibióticos veiculados como AMs aos animais (Swedish Government, 1997)

Efeitos Fisiológicos	Efeitos Nutricionais	Efeitos Metabólicos
Tempo de trânsito intestinal ↓	Retenção de energia ↑	Produção de amónia ↓
Diâmetro da parede intestinal ↓	Perda de energia intestinal ↓	Produção de aminas tóxicas ↓
Espessura da parede intestinal ↓	Retenção de nitrogénio ↑	Produção de α-toxinas ↓
Capacidade de absorção intestinal ↑	Limitação do suprimento de aminoácidos ↑	Oxidação de ácidos gordos ↓
Humidade fecal ↓	Absorção vitamínica ↑	Excreção fecal de gorduras ↓
Renovação da mucosa celular ↓	Síntese vitamínica ↓	Síntese hepática de proteínas ↑
Stress ↓	Absorção de oligoelementos ↑	Fosfatase alcalina intestinal ↑
Consumo de alimento ↑ ↓ ↗	Absorção de ácidos gordos ↑	Urease intestinal ↓
	Absorção de glucose ↑	
	Absorção de cálcio ↑	
	Nutrientes plasmáticos ↑	

Legenda: ↑ - aumento; ↓ - redução; ↗ - sem alterações

3.2.3. Enquadramento legislativo: fabrico e distribuição de alimentos medicamentosos

Pelo exposto verifica-se que os AMs são um elemento fundamental ao desenvolvimento da produção animal e consequentemente da economia agropecuária. Assim, as condições de fabrico, distribuição e utilização dos AMs devem garantir a qualidade, segurança e eficácia dos mesmos, tendo em consideração a proteção da saúde pública contra perigos eventualmente resultantes da sua administração em animais destinados à produção de géneros alimentícios, a salvaguarda da saúde animal e do meio ambiente (Herrman & Sundberg, 2002).

Ao fabricante compete primordialmente exercer um controlo de qualidade dos produtos colocados no mercado, cumprindo os requisitos para autorização das unidades de fabrico de AMs, entre os quais se destacam: (1) Dispor de instalações de fabrico e armazenamento, de equipamento técnico e de possibilidades de controlo apropriadas e suficientes; (2) dispor de pessoal que possua conhecimentos e qualificação suficientes em matéria de técnica das misturas de fabrico; (3) assegurar que as instalações, o pessoal e as máquinas utilizadas no processo global de fabrico respeitam as regras e princípios de higiene de produção em vigor, seguindo as regras das boas práticas de fabrico; (4) possuir capacidade de armazenagem delimitada para as PMMs e AMs, em área reservada fechada à chave ou em recipientes herméticos, separados por categoria, em local adequado à conservação desses produtos; (5) submeter os AMs a controlo de qualidade regular, apropriado e suficiente, por forma a garantir, nomeadamente, a sua homogeneidade, estabilidade e conservação; (6) conservar os registos

para rastreabilidade dos AMs e das PMMs durante cinco anos, a contar da data da última inscrição, e colocá-los à disposição das autoridades oficiais (Decreto-Lei nº 151/2005).

O controlo de qualidade a nível da produção de AMs é obrigatório e deverá abranger o controlo dos pontos críticos no processo de fabrico, o processo e frequência de amostragem, bem como os métodos e frequência de análises. Com este objetivo, as empresas do setor deverão ter acesso a um laboratório com pessoal e equipamentos adequados quer interno, quer externo (Regulamento (CE) nº 183/2005).

O próprio processo de fabrico dos AMs deverá ter mecanismos que garantam a qualidade, segurança e inoquidade do produto como é o caso da introdução automática das PMMs, a adoção de sequências interditas de fabrico⁽³⁾ e das operações de *flushing* (limpeza de circuitos) entre lotes de fabrico. A fábrica deverá ainda proceder a testes de contaminação cruzada e homogeneidade pelo menos anualmente e proceder aos ajustes necessários de acordo com os resultados obtidos, primando pela garantia da qualidade e segurança do alimento produzido.

Os problemas no controlo de qualidade podem ocorrer quando os antibióticos são combinados com outros ingredientes alimentares. Numa investigação de alimentos rotulados como não medicamentosos, no Reino Unido, verificou-se que 44% tinham na verdade antibióticos incorporados e, mais de um terço dos alimentos rotulados como AMs continham antibióticos não declarados na respetiva rotulagem, mais notavelmente clortetraciclina, sulfamidas, penicilina e ionóforos (Lynas, Currie, McCaughey, McEvoy & Kennedy, 1998). A presença não declarada de antibióticos na ração resulta na administração involuntária dos mesmos aos animais, o que pode promover o aparecimento de antibiorresistências e comprometer a saúde animal e humana, devido a escassez de moléculas disponíveis cada vez mais evidente.

Desta forma, os requisitos para o fabrico, distribuição e utilização de AMs, que permitem garantir a qualidade, segurança e eficácia dos AMs ao longo de toda a cadeia, desde a sua produção até à alimentação dos animais, contemplam essencialmente (DGAV, 2014):

- Condições apropriadas de acondicionamento e armazenamento (temperatura – 25°C e humidade – 65%);
- Programas eficazes de limpeza e controlo de pragas;
- Boas práticas de fabrico (produção automatizada, sequências interditas, *flushing*, etc.);
- Plano de controlo de qualidade;
- Requisitos de rotulagem;
- Condições de transporte;
- Registos que permitam a rastreabilidade dos produtos.

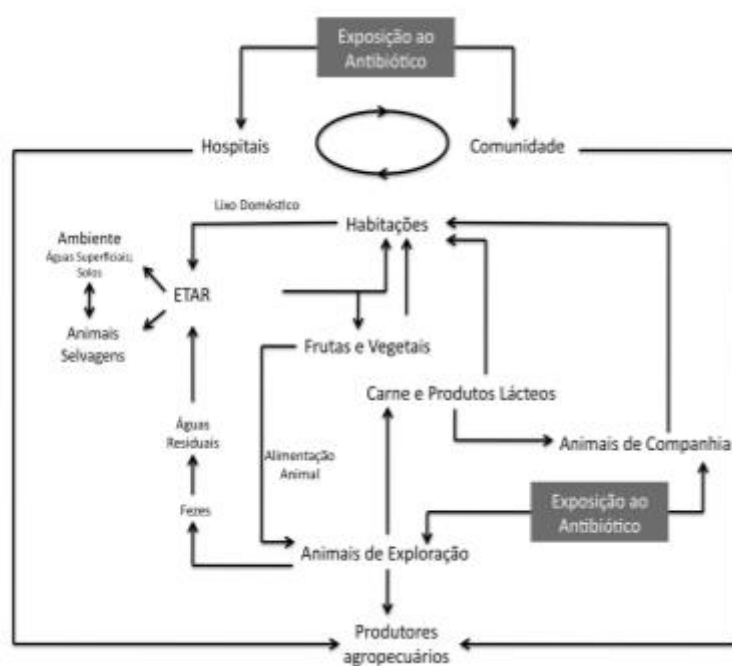
⁽³⁾ Sequências interditas de fabrico: Sequências de fabrico de alimentos para animais não permitida, por forma a reduzir arrastamento e/ou contaminações entre lotes de fabrico, a fim de evitar qualquer impacto adverso sobre a saúde pública ou animal (FEFAC, 2009)

4. Impacto na saúde pública do uso de antibióticos em produção animal – *One World, One Health*

A resistência aos antibióticos é um problema cada vez mais relevante, tanto em humanos como em animais, uma vez que o uso amplo e, muitas vezes indiscriminado, destes fármacos resulta na seleção de bactérias inerentemente resistentes. Estas não somente podem tornar-se predominantes numa população, como podem transferir material genético para bactérias suscetíveis que então adquirem resistência (Giguère, 2013).

Apesar de todos os esforços feitos continua sem existir um completo acordo relativamente ao impacto na saúde humana da utilização de antibióticos em produção animal. A preocupação óbvia e fulcral sobre o uso destes compostos na agropecuária, resulta do potencial que os antibióticos usados nas explorações possuem para selecionar estirpes bacterianas resistentes, que são transferidas para os humanos via contacto direto ou ingestão de comida ou água contaminadas, como mostra a figura 1 (Giguère, 2013). Esta situação desencadeou dois focos de preocupação apontados pelos consumidores. Por um lado, os resíduos de medicamentos veterinários (incluindo antibióticos) presentes nas carcaças dos animais tratados podem promover efeitos indesejáveis ou de natureza tóxica e, por outro lado, o facto desses resíduos, depois de ingeridos, poderem causar desequilíbrios à microbiota do trato gastrointestinal, desencadeando doenças ou mesmo o aparecimento de bactérias resistentes (Palermo-Neto, 2007). Todavia, a estas preocupações associam-se outros problemas relacionados com uma administração não prudente dos antibióticos, como por exemplo os resíduos a nível ambiental.

Figura 1. Transmissibilidade de bactérias resistentes entre o Homem, os animais e o ambiente (adaptado de Federation of Veterinarians of Europe [FVE], 1999 e Davies, 2010)



Como consequência desta ampla utilização, os antibióticos anteriormente efetivos estão a perder o seu poder de ação, estando os cuidados de saúde a aproximar-se de uma situação similar à era pré-antibiótica. Desta forma, os antibióticos enquanto terapêutica indispensável para salvar vidas humanas vêm-se ameaçados (WHO, 2011).

Em medicina veterinária, esta problemática adquire ainda um vertente económica, se nos reportarmos às falhas de eficiência terapêutica e aos custos de produção inerentes, para além das consequências negativas para a saúde animal (Giguère, 2013).

O desenvolvimento sucessivo de gerações de microrganismos antibiorresistentes e a sua distribuição populacional a nível da biosfera, são resultado de uma pressão de seleção incessante devido ao uso irracional de antibióticos. Esta é uma situação imposta pelo Homem na natureza, não existindo provavelmente melhor exemplo das noções Darwinistas de seleção e sobrevivência (Davies, 2010).

4.1. Antibiorresistência: mecanismos e processos de transmissão

Para as bactérias, os antibióticos funcionam como ameaças, cujos efeitos letais têm que ser neutralizados. Para isso, elas desenvolveram poderosas estratégias de modificação do ADN que facilitam o processo de adaptação, permitindo a sua sobrevivência e evolução (Bennet, 2008). Percebe-se então, que quanto maior o uso de antibióticos, maior a probabilidade de emergência de estirpes resistentes de bactérias patogénicas. Esta é uma preocupação para os médicos veterinários aquando da escolha do antibacteriano a usar para o tratamento de determinada doença mas também uma inquietação em termos de saúde pública devido aos seus efeitos neste âmbito (Bennet, 2008; Giguère, 2013).

A relação entre o uso de antibióticos e o aparecimento de bactérias resistentes tem diversos fatores. No entanto sabe-se que os fatores R podem ser transferidos entre bactérias comensais e novas bactérias que entram no trato gastrointestinal, sejam estas patogénicas ou não. Se as favorecidas, são as bactérias patogénicas, o indivíduo não melhora com o tratamento e há necessidade de se instituir um novo. Pelo contrário, se as bactérias favorecidas são as não patogénicas, principalmente as intestinais, ainda que o indivíduo se cure, transforma-se num reservatório de bactérias resistentes (Moreno, 2008).

A seleção de resistência aos antibióticos tem sido atribuída primeiramente, mas não exclusivamente, ao uso não terapêutico e como promotor de crescimento dos antibióticos nos alimentos para animais. Adicionalmente, vários fatores de *stress*, incluindo o desmame e o transporte, têm sido dados como instigadores da prevalência de resistência bacteriana em suínos, independentemente desses antibióticos serem ou não utilizados (Mathew, 2007).

Existe um largo espetro de mecanismos bioquímicos e fisiológicos que podem ser responsáveis pelo fenómeno de resistência, sendo que no caso específico dos antibióticos, a complexidade dos processos que contribuem para a emergência e disseminação da resistência não pode ser subestimada (Davies, 2010).

A resistência bacteriana pode ser classificada como natural ou intrínseca (uma propriedade estrutural ou fisiológica inerente ao organismo infetante) ou como adquirida (resultado de mutação ou transferência de material genético entre bactérias). A resistência natural ou intrínseca está patente nos microrganismos por falta de mecanismos celulares necessários para a sensibilidade antibiótica, como é o caso da resistência do *Mycoplasma* à penicilina G, uma vez que este agente não possui parede celular (Hirsh, 2003). A resistência adquirida pode resultar de um processo mutacional ou de transferência de material genético extracromossomal seguido da seleção de organismos resistentes durante a terapêutica (Aryal, 2001; Hirsh & Zee, 2003; Willey, Sherwood & Woolverton, 2008).

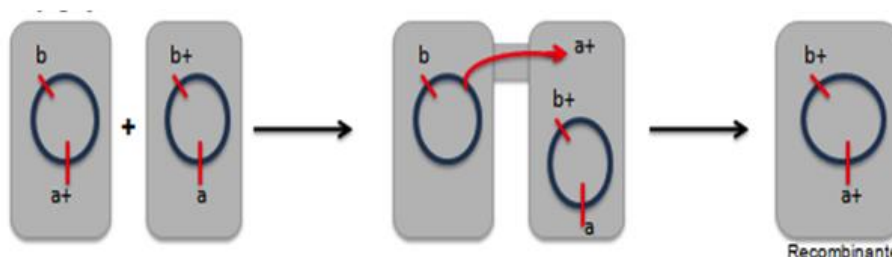
Os genes de resistência antibacteriana podem estar presentes em cromossomas bacterianos, plasmídeos, transposões e integrões e, uma vez que se encontram sempre em elementos genéticos móveis, podem deslocar-se livremente entre bactérias (Willey, 2008).

As mutações são processos espontâneos que ocorrem durante a replicação bacteriana envolvendo alterações nas sequências nucleotídicas cromossomais (Aryal, 2001; Morley, 2005). Normalmente, estas mutações resultam na alteração do alvo do antibiótico e por esse motivo, o antibiótico não se consegue ligar e inibir o crescimento bacteriano. Contudo este mecanismo não se revela tão significativo, uma vez que muitos mutantes são provavelmente destruídos por mecanismos de resistência do próprio hospedeiro (Willey, 2008). O desenvolvimento desta resistência mutacional tem sido associado a uma dosagem baixa e intermitente de antibióticos (Aryal, 2001).

A transferência de material genético entre bactérias é um mecanismo de grande importância em medicina veterinária como causa da antibiorresistência, visto que ao contrário do processo de mutação que ocorre apenas de forma individual, esta troca genética ocorre de forma epidémica ou infecciosa (Hirsh, 2003). Este processo de transferência genética é comum entre membros da família das *Enterobacteriaceae* (Quinn, 2005).

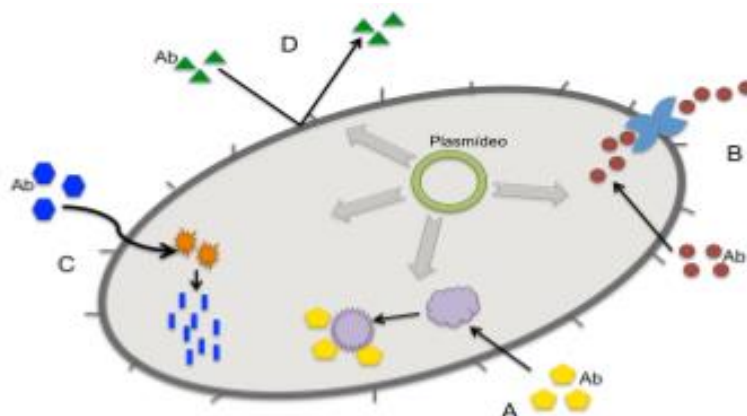
O elemento que surge como protagonista neste processo de transferência genética é o plasmídeo, que quando transporta um ou mais genes de resistência, denomina-se plasmídeo R. Quando uma célula possui um plasmídeo R, este pode ser transferido para outras células através de processos de troca genética como a conjugação (figura 2) (Bogan, 1983; Quinn, Markey, Carter, Donnelly & Leonard, 2005; Willey, 2008). Atente-se que a circulação destes plasmídeos ocorre em humanos, em animais e no ambiente e, possivelmente entre animais e humanos (Aryal, 2001).

Figura 2. Mecanismos de troca genética entre uma bactéria doadora e outra receptora - conjugação (adaptado de Baron, 1996)



Tem vindo a ser identificada uma grande variedade de mecanismos de resistência nas bactérias e diferentes mecanismos podem ser responsáveis pela resistência a um único agente antimicrobiano. Os mecanismos de resistência podem ser classificados em 4 grandes categorias (figura 3): (1) o alvo do antibiótico pode sofrer alterações estruturais que impeçam a sua atuação; (2) as bombas de efluxo específicas ou gerais podem expelir o antibiótico da célula; (3) o antibiótico pode ser inativado pela modificação ou degradação enzimática, ambos antes ou após penetração na célula; (4) o antibiótico pode ser impedido de atingir o seu alvo por alterações de permeabilidade celular, reduzindo a penetração do antibiótico a nível bacteriano (Hirsh, 2003; Quinn, 2005; Willey, 2008; Giguère, 2013).

Figura 3. Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos (adaptado de Moreno, González & Betrán, 2009)



Legenda: A- Alteração do alvo impede a atuação do antibiótico; B- Bomba de efluxo expelle o antibiótico; C- Degradação ou inativação enzimática do antibiótico; D- Alteração da permeabilidade celular, reduz/impede penetração do antibiótico; Ab- Antibiótico

A resistência a um agente antibacteriano resulta frequentemente em resistência cruzada com outros agentes da mesma classe, quando os compostos envolvidos têm o mesmo mecanismo

de resistência, como se verifica na tabela 4 (Palermo-Neto, 2007). Esta forma de resistência é encontrada às sulfamidas, tetraciclinas, aminoglicosídeos e macrólidos (Quinn, 2005).

Tabela 4. Exemplos de resistência cruzada entre antibióticos usados em animais e humanos (Compassion in World Farming [CIWF], 2011)

Classe antibiótico	Antibiótico usado em produção animal e tipo de utilização	Antibiótico usado em humanos e tipo de utilização	Preocupações de saúde humana
Fluroquinolonas	Enrofloxacin <i>Tratamento de infeções respiratórias e do trato gastrointestinal</i>	Ciprofloxacina <i>Tratamento de infeções severas de Salmonella e Campylobacter. Fármaco de eleição para tratamento empírico de Salmonella em adultos</i>	A utilização profilática de enrofloxacin em aves implicou o aumento de resistência à ciprofloxacina
Cefalosporinas 3ª geração	Ceftiofur <i>Tratamento de infeções bacterianas</i>	Cefotaxime, Ceftriaxona <i>Tratamento de eleição para infeções severas de Salmonella em crianças</i>	A utilização de Ceftiofur implicou o desenvolvimento de resistência em cefalosporinas de 3ª geração
Estreptograminas	Virginiamicina <i>APC banido em 1999 na UE</i>	Quinupristina-dalfopristina <i>Novo antibiótico desenvolvido para o tratamento de bactérias resistentes tais como Enterococcus vancomicina-resistente (VRE) e pneumonia nosocomial</i>	A utilização de virginiamicina como APC foi banida visto que ameaçava a efetividade do tratamento de VRE e outras infeções semelhantes
Glicopéptidos	Avoparcina <i>APC banido em 1997 na UE</i>	Vancomicina <i>Pode ser um antibiótico de última escolha para tratamento de infeções por Staphylococcus resistentes, incluindo MRSA</i>	O aparecimento de VRE tem sido associado à avoparcina enquanto APC.
Macrólidos	Espiramicina, Tilosina <i>APC banido em 1999 na UE; Tilosina mantém-se aprovada na UE para prevenção, controlo e tratamento de infeções em suínos</i>	Eritromicina <i>Tratamento de doenças respiratórias infecciosas e de infeções de origem alimentar por Campylobacter, por exemplo; tratamento de pessoas alérgicas a penicilinas</i>	Bactérias que desenvolvem resistência à tilosina têm sempre resistência cruzada à eritromicina

O projeto de investigação “*Antibiotic resistance in bacteria of animal origin – II*” (ARBAO-II), teve como objetivo a monitorização contínua das suscetibilidade antibióticas de isolados bacterianos quer de animais doentes, quer de animais saudáveis, em 18 países da UE incluindo Portugal durante três anos (2002-2004), permitindo ter a perceção da prevalência de resistência bacteriana nesses países. Em Portugal foi evidenciada uma elevada ocorrência de resistência, uma vez que todos os isolados de *Streptococcus suis* apresentaram resistência à gentamicina e 92% destes à tetraciclina e, embora apenas existam 13% dos isolados resistentes à penicilina, esta foi a taxa de resistência mais elevada quando comparada com os restantes países envolvidos no estudo, no qual a Polónia surge em 2º lugar com 8,1%. A resistência à tetraciclina mostrou-se elevada também nos isolados de *E.coli* (98%), sendo que nestes isolados, a resistência à amoxicilina-ácido clavulânico, ciprofloxacina e gentamicina apresenta também níveis mais elevados em Portugal quando comparada com os restantes países. A resistência de *E.coli* à estreptomicina é também elevada, contudo aproxima-se muito dos níveis de resistência da Dinamarca (77%) e de Espanha (74%). A análise deste estudo reflete as diferenças existentes na disponibilidade de antibióticos, nos procedimentos terapêuticos e também nas condições de manejo e biossegurança entre os diferentes países,

sugerindo que a escolha do antibiótico deve considerar o padrão de resistência local (Hendriksen, 2008).

Este processo evolucionário que a população bacteriana tem sofrido, promove o aparecimento de bactérias com mecanismos de sobrevivência cada vez mais próximo da perfeição. As “superbactérias” são um exemplo disso. Estes microrganismos, aumentam a morbidade e mortalidade dos hospedeiros devido a múltiplas mutações que as capacitam com elevados níveis de resistência a classes de antibióticos especificamente recomendados para o seu tratamento. Em alguns casos, estirpes superresistentes tem também adquirido virulência e aumentado a transmissibilidade, sendo que as opções terapêuticas para estas bactérias são reduzidas (Davies, 2010). O primeiro exemplar destas superbactérias, surgiu no verão de 2002, quando o *S. aureus* adquiriu um novo gene de resistência à metacilina (*S. aureus* metacilina-resistente (MRSA)). Todavia, outros exemplos se seguiram, como o *S. aureus* vancomicina-resistente (VRSA) (Willey, 2008).

Não restam dúvidas que numa escala evolucionária a longo prazo, a epidemiologia da resistência antimicrobiana deverá ser considerada como dominante por um movimento aleatório dos genes de resistência entre *pools* genéticos de bactérias (Giguère, 2013).

4.2. Riscos para o homem e para o animal

A exposição humana a bactérias antibiorresistentes ocorre através de muitas vias, incluindo o contacto direto com animais, o contacto com o meio ambiente (solo, água e ar) contaminado com resíduos animais e, ainda, o consumo e manejo de géneros alimentícios de origem animal que promovem níveis baixos de exposição a resíduos de antibióticos (Love, 2011). No entanto, contrariando esta necessidade de contacto, estudos recentes evidenciam a presença de genes que codificam resistência na microbiota intestinal de pessoas que vivem em áreas isoladas, aparentemente não tocadas pela civilização moderna e não expostas a terapêuticas antibióticas (Davies, 2010). A corroborar estes estudos, surge a presença de genes de resistência a tetraciclina antes da década de 70, altura em que o uso destes compostos não era muito comum, o que significa que a transferência horizontal destes genes estava a ocorrer antes do uso intensivo de tetraciclina ter sequer começado (Salysers, Gupta & Wang, 2004). Porém, não existe dúvida de que o uso de tetraciclina, sulfamidas, aminoglicosídeos e alguns β -lactâmicos, seleciona e aumenta a incidência de resistência a eles próprios, bem como os antibióticos cujos genes de resistência podem ser co-selecionados no mesmo plasmídeo (Gustafson, 1997).

No entanto, há que realçar o mau uso humano dos antibióticos que contribui igualmente, e em grande parte, para o desenvolvimento de resistências bacterianas sendo que é estimado que apenas metade dos antibióticos para humanos serão corretamente utilizados. Pese embora a maioria dos antibióticos estejam disponíveis somente sob prescrição médica, esta restrição não garante o uso adequado do antibiótico. Isto é verificado quando as pessoas não terminam o tratamento antibiótico na duração prescrita e armazenam as doses que sobraram,

procedendo mais tarde a automedicação, na maioria das vezes, em quantidades abaixo das consideradas terapêuticas. Em ambas as circunstâncias, a dosagem inadequada deixará de produzir o efeito esperado sobre o agente da doença, incentivando o crescimento de estirpes resistentes, que podem prejudicar a posterior eficácia terapêutica da substância em causa (Levy, 1998).

A resistência aos antibióticos por parte de bactérias provenientes de géneros alimentícios de origem animal pode facilitar o desenvolvimento de resistências na microbiota comensal dos humanos, a qual facilmente sofre transmissão entre indivíduos. Neste caso, o risco de infeção por bactérias comensais resistentes aumenta com a prevalência de resistência entre a população. No entanto, a atribuição direta do aumento dos riscos associados com a resistência das bactérias comensais, à utilização agropecuária de antibióticos é complicada, uma vez que a infeção pode ser uma consequência indireta da exposição (Smith, Harris, Jonhson, Silergeld & Morris, 2002).

Uma das preocupações com a utilização agropecuária dos antibióticos é o aumento da resistência de bactérias zoonóticas, tais como *Campylobacter spp.* e *Salmonella spp.*, as quais são tipicamente adquiridas por exposição a produtos de origem animal contaminados (Smith, 2002). Os casos de *Campylobacter* fluoroquinolona-resistentes em medicina humana, com origem nos alimentos, comprovam este facto, uma vez que estes casos aumentaram após a autorização para o uso das fluoroquinolonas na produção avícola durante os anos 90. Nos EUA, mesmo depois do uso da maioria das fluoroquinolonas ter sido banido, a resistência bacteriana persistiu nos produtos avícolas, elevando a importância de uma atuação precoce para remover o uso não terapêutico dos antibióticos em produção animal (Love, 2011). Para além da resistência às quinolonas e fluoroquinolonas, têm surgido na UE estirpes de *Campylobacter* eritromicina-resistentes, com níveis de resistências no *C. jejuni* perto dos 15% em isolados quer de humanos, quer de aves, e dos 20% no *C. coli* em isolados de suínos. Esta situação revela-se preocupante, uma vez que as resistências a macrólidos traduzem-se obrigatoriamente em atrasos ou falhas terapêuticas, visto que este tipo de resistência está associado a aumentos significativos de doença e mortalidade em humanos (WHO, 2011).

As resistências mais preocupantes nas estirpes de *Salmonella spp.* são às quinolonas e fluoroquinolonas e às cefalosporinas (ambos os grupos considerados criticamente importantes para a saúde humana, a par dos macrólidos). Para além disso, a multirresistência está também fortemente disseminada entre diversos *serovars* de *Salmonella spp.* e particularmente *S. typhimurium* (WHO, 2011). Similarmente, a *E. coli* resistente, nomeadamente produtora de ESBL (beta-lactamases de largo espetro) pode disseminar-se de animais para pessoas através da cadeia alimentar (WHO, 2011).

O estudo de Vand den Bogaard, London, Driessen e Stobberingh (2001), no qual foram analisadas amostras fecais de aves e de humanos que trabalhavam próximo destas, corrobora esta transferência inter-espécie, tendo analisado a transferência de genes de

resistência entre aves, trabalhadores do aviário e do matadouro de destino dessas aves. Este estudo sugeriu uma forte disseminação de *E. coli* antibiorresistente dos animais para as pessoas, indicando ainda que a um nível mais baixo, esta transferência faz-se também para o consumidor.

A grande dispersão da transferência horizontal de genes resistentes associada ao facto de que estes genes são mantidos estáveis a partir do momento em que são adquiridos, uma vez que pessoas sem historial recente de terapêutica antibiótica apresentam estes genes no seu trato gastrointestinal, refuta a ideia de que o facto de não se administrar antibióticos resultará no desaparecimento destas estirpes resistentes (Salyers, 2004).

Van den Bogaard e Stobberingh (2000) sugerem, assim, que deverá ser mantido um nível baixo de estirpes resistentes nos humanos como objetivo de saúde pública, tal como é uma pressão sanguínea normal ou um baixo nível de colesterol. Os autores sugerem ainda, que uma vez que os humanos podem adquirir estas bactérias, não só por contacto direto mas também via cadeia alimentar consumindo géneros alimentícios de origem animal, a redução da resistência na microbiota intestinal dos animais deve ser distinguida como uma marca de segurança para animais produtores de géneros alimentícios. Assim estaremos não só a proteger a saúde pública mas também a precaver a futura eficiência dos antibióticos em medicina veterinária.

Resumidamente, as implicações desta problemática para o homem são essencialmente (1) a falha terapêutica, (2) o espectro de antibióticos disponíveis cada vez mais pequeno e com infeções mais difíceis de tratar, (3) maiores taxas de morbilidade, hospitalizações e mortalidade, (4) aumento da probabilidade de infeção, (5) necessidade de utilização de fármacos mais potentes e com mais efeitos secundários e (6) custos adicionais nos sistemas de cuidados de saúde (CIWF, 2011).

As atuais condições intensivas de produção suinícola comprometem a saúde e a resposta imunitária dos animais, encorajando o desenvolvimento e disseminação de doenças infecciosas (CIWF, 2011). Assim, a sanidade animal tem nos antibióticos uma ferramenta valiosa mas não isenta de perigos, uma vez que também nos animais é possível detetar resistências a todos os antibióticos conhecidos (Moreno, 2008).

Looft *et al.* (2012), realizaram um estudo comparativo, utilizando clortetraciclina, sulfametazina e penicilina, no qual mostraram os efeitos dos antibióticos veiculados no AM na microbiota intestinal do suíno, tendo em conta a capacidade desta para facilitar a disseminação de alelos de resistência entre microrganismos. Os resultados revelaram que a administração de antibióticos na ração, aumenta a abundância e diversidade dos genes de resistência, incluindo resistência a antibióticos não administrados, e aumenta a prevalência de *E. coli*, um potencial agente patogénico humano. Este estudo evidenciou, em particular, 5 genes detetados com elevada frequência tanto nos animais medicados como nos não medicados, indicando que os mesmos poderão representar um núcleo de resistência antibiótica no grupo de suínos em

estudo. Looft *et al.* (2012), sugerem ainda que a pressão seletiva de 50 anos de administração de antibióticos no AM estabeleceu, aparentemente, uma notável reserva de resistência no microbioma suíno.

Para os animais, tal como para os humanos, a resistência adquirida a antibióticos torna-se significativa se os organismos forem eles próprios patogénicos, se a resistência for transmissível *in vivo* a outros agentes patogénicos ou, ainda, se existir resistência cruzada com antibióticos de aplicação terapêutica, resultando em doenças cada vez mais difíceis de tratar (Bogan, 1983). Nalguns casos, devido ao grande número de bactérias resistentes a múltiplos antibióticos, existem poucos ou não existem sequer antimicrobianos disponíveis para o tratamento de infeções causadas por bactérias resistentes (Gilchrist, 2007).

Esta escalada dos níveis de resistência levanta a preocupação de podermos estar a entrar numa “era pós antibiótica”, o que significa que podemos vir a enfrentar um período em que não existirá nenhum antibiótico efetivo e disponível para o tratamento das muitas infeções que ameaçam a vida animal e humana (Gilchrist, 2007).

4.2.1. Resíduos de substâncias farmacologicamente ativas em produtos de origem animal

Na legislação da UE, a definição de resíduos inclui substâncias que têm ação farmacológica, os seus metabolitos e outras substâncias transmitidas a produtos de origem animal, passíveis de ser perigosos para a saúde humana (Serratosa, 2006).

Se as substâncias ativas veiculadas no AM não são absorvidas ou são metabolizadas em produtos inofensivos, estas não representarão uma preocupação, mas infelizmente, este não é o cenário mais comumente observado (Seri, 2013). Desta forma, a preocupação com os resíduos de antibióticos em animais produtores de géneros alimentícios ocorre em duas frentes: primeiro devido à potencial ameaça de toxicidade direta para o homem e segundo pelo facto de baixos níveis de exposição poderem resultar na alteração da microbiota, causando doença e a possibilidade de desenvolver estirpes resistentes causadoras de falha terapêutica em situações clínicas (Nisha, 2008). A preocupação com os resíduos passa não só por esta vertente de saúde pública, mas também, por uma vertente económica inerente às perdas causadas aos produtores (Seri, 2013).

Tendo estas premissas em consideração, terão que ser coordenados esforços no sentido de produtores, médicos veterinários e todas as partes envolvidas no setor da alimentação, participarem na responsabilidade primária pela qualidade e segurança do alimento no mercado, para a obtenção de um nível seguro de resíduos em alimentos de origem animal, aplicando o conceito “*do prado ao prato*” (Serratosa, 2006).

Pelo exposto, o controlo destes resíduos em géneros alimentícios de origem animal revela-se obrigatório em todos os EM da UE, e requer o estabelecimento de um plano de vigilância que assegura aos consumidores, alimentos de origem animal isentos de resíduos perigosos (Barbosa, 2007). Assim, a 29 de Abril de 1996, o Conselho Europeu estabeleceu a Diretiva

96/23/CE, relativa às medidas de controlo a aplicar a certas substâncias e aos seus resíduos, nos animais vivos e respetivos produtos. Nesta diretiva, as substâncias antimicrobianas surgem classificadas como pertencentes ao grupo B1, dos Planos Nacionais de Pesquisa de Resíduos (PNPR) (Directiva 96/23/CEE). Estes controlos devem ter em linha de conta os Limites Máximos de Resíduos⁽⁴⁾ (LMR) fixados nos anexos I e III do Regulamento (CE) nº2377/90 de 26 de junho (Diretiva 96/23/CE), que atualmente correspondem às substâncias ativas constantes do quadro 1 do Regulamento (CE) nº 37/2010 da Comissão. Adicionalmente a decisão da comissão 97/747/CE, estabelece os níveis e frequência de amostragem para a pesquisa e monitorização de determinadas substâncias e os seus resíduos em produtos de origem animal (Decisão da Comissão 97/747/CE).

O LMR tem como objetivo proteger a saúde do consumidor de qualquer potencial efeito prejudicial dos resíduos em produtos de origem animal, pois a violação destes limites pode constituir um risco de saúde pública (Woodward, 2009).

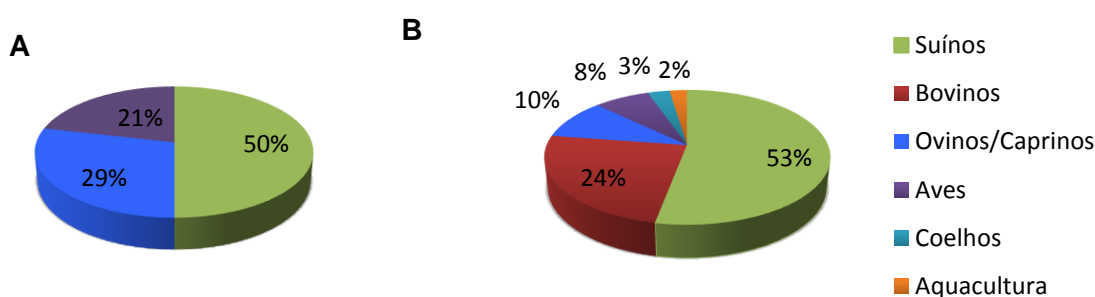
Para assegurar que os géneros alimentícios não contêm resíduos em quantidades acima do LMR e, para proteção da saúde pública, é estabelecido o intervalo de segurança, o qual é definido como o período de tempo necessário entre a última administração de um medicamento veterinário aos animais, em condições normais de utilização e, de acordo com o disposto no Decreto-lei nº148/2008, a produção de géneros alimentícios derivados desse animal, a fim de proteger a saúde humana, garantindo que os referidos géneros alimentícios não contêm resíduos em quantidades superiores aos LMR de substâncias ativas estabelecidos no termos do Regulamento (CE) nº2377/90, do Conselho de 26 de Junho. Contudo a Comissão Europeia reconhece a inflexibilidade dos planos e a concorrente incapacidade de reação, bem como o atraso na obtenção e avaliação dos resultados aquando da presença de resíduos, os requisitos de amostragem e a inadequação dos resultados para estimar a exposição dos consumidores a nível comunitário aos resíduos, tendo este assunto sido inicialmente discutido no documento “*Reflection Paper on Residues in foodstuffs of animal origin*” (Comissão Europeia, 2003).

Os resultados desta monitorização de resíduos demonstram que os resíduos de medicamentos veterinários são geralmente baixos nos produtos de origem animal, sendo a violação do LMR muito rara. Contudo, quando esta ocorre é porque os animais foram submetidos a sobredosagens ou porque o intervalo de segurança não foi respeitado (Woodward, 2009).

⁽⁴⁾ Limite máximo de resíduos: concentração máxima de resíduos de aceites pela UE em géneros alimentícios de origem animal, ao qual tenha sido administrado um medicamento (EMA, 2014)

Os resultados obtidos nos Planos de Controlo de Resíduos quer a nível nacional, quer a nível europeu, colocam os suínos como a espécie animal com maior relevância, visto que é nesta que são encontrados a maior parte dos resultados não conformes relativamente à presença de resíduos de antimicrobianos (B1) nos seus produtos. Entre estes, as substâncias ativas mais comumente detetadas acima do LMR são a doxiciclina e oxitetraciclina, evidências que são comuns aos quatro anos a que se referem estes dados (Portal DGAV^a 2014; Comissão Europeia, 2014). O gráfico 5 mostra a tendência média, entre 2008 e 2011, da distribuição do total de resíduos de antimicrobianos por espécie animal na UE.

Gráfico 5. Tendência média da distribuição, por espécies animais, dos resíduos de antimicrobianos obtidos no PNPR a nível de Portugal (A) e da Europa (B) (DGAV, 2008; 2009; 2010; 2011; Comissão Europeia, 2008; 2009; 2010; 2011)



Esta temática é relevante para médicos veterinários que trabalham em farmacêuticas e setores reguladores responsáveis por assegurar o destino dos fármacos que entram na cadeia alimentar humana através dos produtos edíveis, mas é também de fundamental importância para os médicos veterinários que trabalham com animais de produção, pois estes têm a responsabilidade de formar os trabalhadores no sentido de evitar resíduos de antibióticos nos animais por forma a assegurar a saúde pública (Muhammad, Skate, Rahman, Javed & Anwar, 2009). Isto porque, em muitos casos, estes resíduos na carne de porco são causados por falha dos trabalhadores na observação dos intervalos de segurança estabelecidos (Giguère, 2013).

Os efeitos patológicos causados pelos resíduos de antibióticos poderão representar perigos diretos (curto prazo) ou indiretos (longo prazo). Os perigos diretos têm como exemplo a toxicidade (hepatotoxicidade) e reações alérgicas ou de hipersensibilidade como erupções cutâneas, dermatite, sintomas gastrointestinais e anafilaxia (penicilina), enquanto os perigos indiretos incluem efeitos microbiológicos como é o caso da resistência das populações bacterianas, carcinogenicidade (furazolidona), efeitos a nível reprodutor e teratogénicos (Nisha, 2008; Muhammed, 2009). O envolvimento dos resíduos de antibióticos na atividade direta na microbiota intestinal humana, aquando do consumo de géneros alimentícios com estes resíduos, pode aumentar a resistência desta microbiota por seleção, alteração ou

redução da barreira intestinal protetora contra a infecção (Gustafson, 1997). No entanto, não existem evidências firmes de que os resíduos presentes em gêneros alimentícios de origem animal possam ter tais efeitos em humanos e, uma vez que as concentrações de resíduos às quais os humanos são expostos é tão baixa, parece improvável que efeitos adversos maiores possam ocorrer, embora seja prudente investigar os efeitos destes resíduos na microbiota intestinal humana (Woodward, 2009).

4.3. Riscos para o meio ambiente

Numerosas atividades antropogênicas, como o uso de antibióticos na agricultura e a eliminação de resíduos, criam grandes reservas ambientais de resistência (Davies, 2010). Tal havia sido também defendido por D'Costa, Griffiths & Wright (2007), que sugeriram a existência de uma inesperada densidade de bactérias resistentes a antibióticos no microbioma dos solos, com numerosos mecanismos idênticos aos dos agentes patogênicos humanos. As bactérias comensais não patogênicas do ambiente podem assim, desempenhar um importante papel como reservatório ou veículo de genes resistentes entre agentes patogênicos (Giguère, 2013).

Os antibióticos podem atingir o ambiente diretamente quer durante a sua administração ao animal alvo, quer durante a reciclagem de um composto já usado. Todavia, a rota mais provável de exposição ambiental é a indireta, onde os resíduos atingem o ambiente através da urina ou fezes do animal após metabolização e subsequente excreção do antibiótico (Woodward, 2009).

Uma das vias de exposição humana aos antibióticos é, precisamente, através das plantações cerealíferas e hortícolas destinadas ao consumo humano, quando nelas se utilizam fertilizantes orgânicos, com origem em animais estabulados submetidos a terapêuticas antibióticas e, que conseqüentemente, conterão resíduos desses compostos (Woodward, 2009; Love, 2011). É importante lembrar que as bactérias são ubiqüitárias no nosso ecossistema, sendo difícil, senão mesmo impossível, apontar uma fonte potencial como a única ou a fonte primária de bactérias resistentes de relevância veterinária e de saúde pública. Pese embora os animais sejam considerados como os principais responsáveis, é importante realçar que estes não são a única fonte deste tipo de contaminação ambiental, uma vez que os resíduos humanos são distribuídos no ambiente de forma semelhante (Morley, 2004). Vários estudos genéticos e genômicos mostram que estações de tratamento de águas residuais são reservatórios ricos em organismos resistentes e genes de resistência (Davies, 2010).

O estudo de Menin, Reck, Pilati e Trevisan (2008) foca a produção de efluentes nas explorações de suínos e realça os elevados níveis de resistência encontrados nas bactérias isoladas nesses efluentes, principalmente aos antibióticos mais frequentemente usados em suinicultura como ampicilina, tetraciclina, oxitetraciclina, amoxicilina e neomicina.

Uma vez introduzidos no ambiente, os resíduos de antibióticos e os seus metabolitos, são inicialmente distribuídos no solo e subsequentemente movem-se para águas subterrâneas, águas superficiais e sedimentos. Este percurso é governado pelas propriedades físico-químicas, ritmo de degradação e a mobilidade na água e no solo dos compostos em causa (Woodward, 2009).

Desta forma, a antibiorresistência, deve ser vista como um problema ecológico e, neste prisma, a proximidade de animais selvagens à atividade humana e agropecuária, influencia o perfil de antibiorresistência do intestino destes animais, principalmente pela poluição de águas contaminadas com efluentes animais criados intensivamente. Estas espécies representam, assim, um reservatório de genes resistentes a antibióticos e providenciam um mecanismo biológico para a disseminação desses genes (Sousa, 2013; Radhouani, 2014). Assim, percebe-se a importância das instalações da própria exploração terem locais de armazenamento dos resíduos animais, sendo que estes deverão sofrer um tratamento apropriado para limitar a contaminação microbiana do solos e das águas subterrâneas (Gilchrist, 2007).

Importa ainda considerar o potencial tóxico dos compostos antibióticos para a fauna e flora dos solos nos quais são depositados resíduos animais ou aplicados fertilizantes orgânicos. Isto porque se é verdade que os antibióticos afetam os organismos alvo, irão obviamente afetar também organismos não alvo, como bactérias do solo que integram o sistema decompositor a nível do ecossistema terrestre (Baguer, Jensen & Krogh, 2000; Schmitt & Rombke, 2008).

Tendo estas premissas em consideração, têm sido reunidos esforços por forma a investigar o impacto dos medicamentos veterinários no ambiente, sendo que estes têm sido mensurados nas águas superficiais, águas subterrâneas, sedimentos, fertilizantes orgânicos e no próprio bioma ambiental (Woodward, 2009). Os requisitos para avaliação de risco do impacto do uso de medicamentos veterinários no ambiente são estabelecidos pela diretiva 92/18/CE, que impõe a avaliação da ecotoxicidade para todos os pedidos de autorização de medicamentos veterinários, realçando a importância dos estudos de ecotoxicidade de forma a avaliar os potenciais efeitos nocivos para o ambiente e determinar eventuais medidas preventivas para a redução dos riscos identificados (Directiva 92/18/CE).

4.4. Mecanismos de gestão do impacto do uso de antibióticos em produção animal

Como evidenciado ao longo deste trabalho, as bactérias têm uma grande capacidade de adaptação devido ao seu curto tempo de geração e à sua propensão para partilha de informação genética, mesmo entre bactérias de espécies diferentes (Doyle, 2001). Para além disso, a resposta evolucionária das bactérias não passa apenas pela aquisição de genes resistentes, mas também pela manutenção de um fenótipo de resistência, diminuindo as esperanças de que a redução do uso de antibióticos possa reverter a resistência bacteriana

(Barbosa & Levy, 2000). Desta forma percebem-se as características pandêmicas dos mecanismos de resistência, que criaram uma enorme responsabilidade clínica e financeira aos sistemas de cuidados de saúde a nível mundial (Davies, 2010).

Os médicos veterinários têm igualmente o dever de fazer o melhor dentro das suas capacidades para equilibrar o bem-estar e saúde dos animais e da saúde pública. Para isso, há que enfrentar, por vezes, a dificuldade de escolha de tratar os animais com um antimicrobiano com menor probabilidade de sucesso, possivelmente resultando em morbilidade prolongada, para proteger a saúde pública, uma vez que as consequências de perder os efeitos benéficos de um antibiótico em particular, que pode ser a última reserva em pacientes humanos e animais acometidos por múltiplas infeções bacterianas resistentes, poderá ser inaceitável numa perspetiva de saúde pública (Morley, 2005).

4.4.1. Programas de vigilância da resistência antibacteriana e consumo de antibióticos

Para assegurar o uso apropriado de antibióticos em animais produtores de géneros alimentícios e, preservar a eficácia a longo prazo destes compostos, existe a necessidade de uma política visível e operacional para a utilização veterinária de antibióticos, com o objetivo de proteger a saúde animal, humana e o meio ambiente (Pedersen, 1999). Assim, na ausência de dados parece prudente que todos os profissionais de saúde, incluindo médicos veterinários, devam promover ativamente esforços com o objetivo de manter a eficácia destes fármacos (Morley, 2005). Devido à complexidade do assunto, têm surgindo estratégias e programas de monitorização divergentes entre países para controlar o incremento da resistência antimicrobiana que tem emergido (Giguère, 2013).

Para o sucesso de qualquer programa de vigilância terá que ser considerada a participação neste fenómeno tanto de bactérias patogénicas como de não patogénicas, bem como o facto de muitas delas se moverem com relativa facilidade entre animais e humanos, havendo por isso necessidade de que todas as atividades postas em marcha se apliquem em ambas as esferas quer humana, quer animal, já que se encontram indissoluvelmente unidas neste problema (Walton, 1986; Moreno, 2008).

Em resposta a esta necessidade de uma monitorização mais rigorosa da resistência antibiótica, vários países estabeleceram programas de vigilância de antibiorresistências em medicina veterinária. Na Austrália foi desenvolvido um sistema de vigilância de bactérias resistentes a antibióticos e genes de resistência quer em humanos quer em animais, que assenta essencialmente na monitorização do uso antibiótico e na vigilância de infeções adquiridas em ambiente hospitalar (Australian Government, 2003). Assim, entre 2003 e 2004, foi avançado um estudo piloto de vigilância dos níveis de resistência, o qual demonstrou que a resistência a antibióticos estava presente em bactérias indicadoras e patogénicas em alimentos de origem animal mas cujo impacto a nível da saúde pública era baixo (Australian Government, 2007). Em 1996, os EUA, estabeleceram o *National Antimicrobial Resistance*

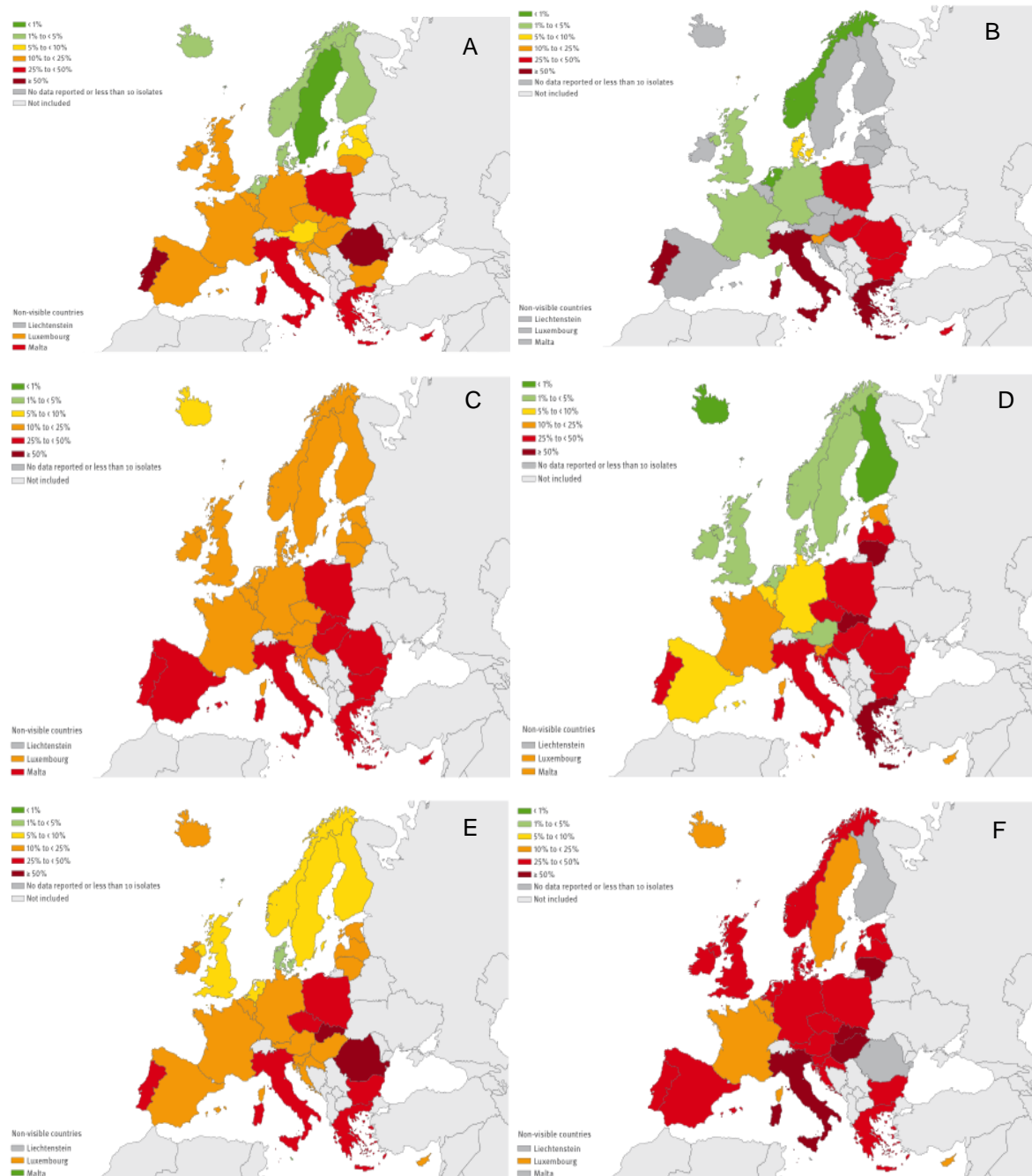
Monitoring System (NARMS), como estratégia para preservar a eficácia de antibióticos com importância médica que são usados em animais de produção. Assim o NARMS tem como principais objetivos a monitorização da prevalência de resistência antibiótica em animais e humanos, promover a redução da utilização de antibióticos e auxiliar a FDA na aprovação de determinados fármacos antibióticos para uso em medicina veterinária (FDA, 2014). O Canadá, tem também implementado desde 2002, o *Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance* (CIPARS), o qual, tal como os restantes programas, tem como objetivos a monitorização da resistência aos antibióticos e da respetiva utilização dos mesmos, permitindo a comparação com outros países. Em 2006, este programa de vigilância abarcou também a vertente pecuária, providenciando dados de consumo de antibióticos e de níveis de resistência nas explorações, nomeadamente nas suiniculturas (Canadian Government, 2012). Na UE, países como a Dinamarca, Suécia e Holanda entre outros, têm igualmente implementado os seus programas de vigilância de antibiorresistências em medicina veterinária. O ministério da Agricultura Dinamarquês providenciou um dos primeiros modelos do programa nacional de vigilância, com o estabelecimento, em 1995, do *Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme* (DANMAP). Os objetivos deste programa incluem a monitorização do uso de antibióticos, prevalência de resistência e as suas alterações ao longo do tempo, bem como a contínua pesquisa de associações entre bactérias presentes em animais e humanos (DANMAP, 2013). A Suécia tem também, desde 2000, um programa de monitorização de resistência antimicrobiana veterinária (SVARM) ao qual se aglutinou, em 2011, o programa de monitorização da utilização e resistência antibiótica em humanos (SWEDRES), formando o atual programa de vigilância SWEDRES-SVARM, cujo principal objetivo é a monitorização da resistência antimicrobiana em animais e humanos, esforçando-se para abordar a problemática dos agentes patogénicos zoonóticos (SVARM, 2012). A Holanda reporta também anualmente, desde 2003, a utilização de antibióticos a nível de medicina veterinária, bem como as resistências bacterianas evidenciadas no mesmo âmbito, através do programa MARAN (MARAN, 2012).

Contudo a Dinamarca tem feito esforços para se destacar na luta contra as resistências e, em 1998, criou um sistema de monitorização baseado na informação de utilização de antibióticos, assente na recolha de dados de farmácias, médicos veterinários e fabricantes de AMs, o VETSTAT. Este programa tem como objetivos, a monitorização da utilização veterinária de fármacos a nível da produção animal, ajudar os médicos veterinários enquanto consultores da exploração, providenciar transparência como base para assegurar a cooperação com a legislação e providenciar dados para pesquisas de farmacoepidemiologia (Stegge, Bager, Jacobsen & Thougard, 2003; Andreassen, 2012). Em 2010, a Dinamarca deu mais um passo no controlo do uso dos antibióticos e criou a iniciativa *Yellow Card* que identifica os produtores de suínos que mais antibióticos utilizam, sendo que as explorações que excedem o limite

regulamentar ficam sujeitas a medidas cautelares para reduzir o uso de antibióticos (Andreasen, 2012).

Na UE, o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), reporta anualmente dados do seu programa de vigilância *The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net), que considera a resistência antimicrobiana, uma ameaça séria à saúde pública na Europa, apelando a esforços concentrados entre todos os EM para preservar o futuro da eficácia dos antibióticos e o acesso a tratamentos efetivos das infeções bacterianas. Com este objetivo, e tal como mostra a figura 4, a sua monitorização recai sobre os níveis de resistência de 8 microrganismos com importância em saúde pública (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*). Em 2012, os dados obtidos reportam níveis de resistência preocupantes na população humana europeia, essencialmente entre o leste europeu (Bulgária, Roménia, Hungria, Eslováquia e Polónia) e também entre alguns países mediterrâneos (Grécia, Itália, Croácia, Espanha e Portugal) (European Centre for Diseases Prevention and Control [ECDC], 2013). Dando ênfase à situação de Portugal em 2012, como se pode verificar na figura 4, os dados do EARS-Net reportam níveis de resistência $\geq 50\%$ de *Staphylococcus aureus* metacilina-resistentes (MRSA) e de *Acinetobacter spp.* com resistência combinada a fluroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemos. São de destacar também, os níveis de resistência entre 25 a 50% da *E.coli* a fluroquinolonas, da *Klebsiella pneumoniae* a cefalosporinas de 3ª geração, fluroquinolonas e aminoglicosídeos, da *Pseudomonas aeruginosa* a fluroquinolonas e do *Enterococcus faecalis* a aminoglicosídeos (ECDC, 2013).

Figura 4. Isolados bacterianos resistentes na Europa em 2012, com enfoque em níveis entre 25 e 50% de resistência e superior a 50%, em Portugal (ECDC, 2013)

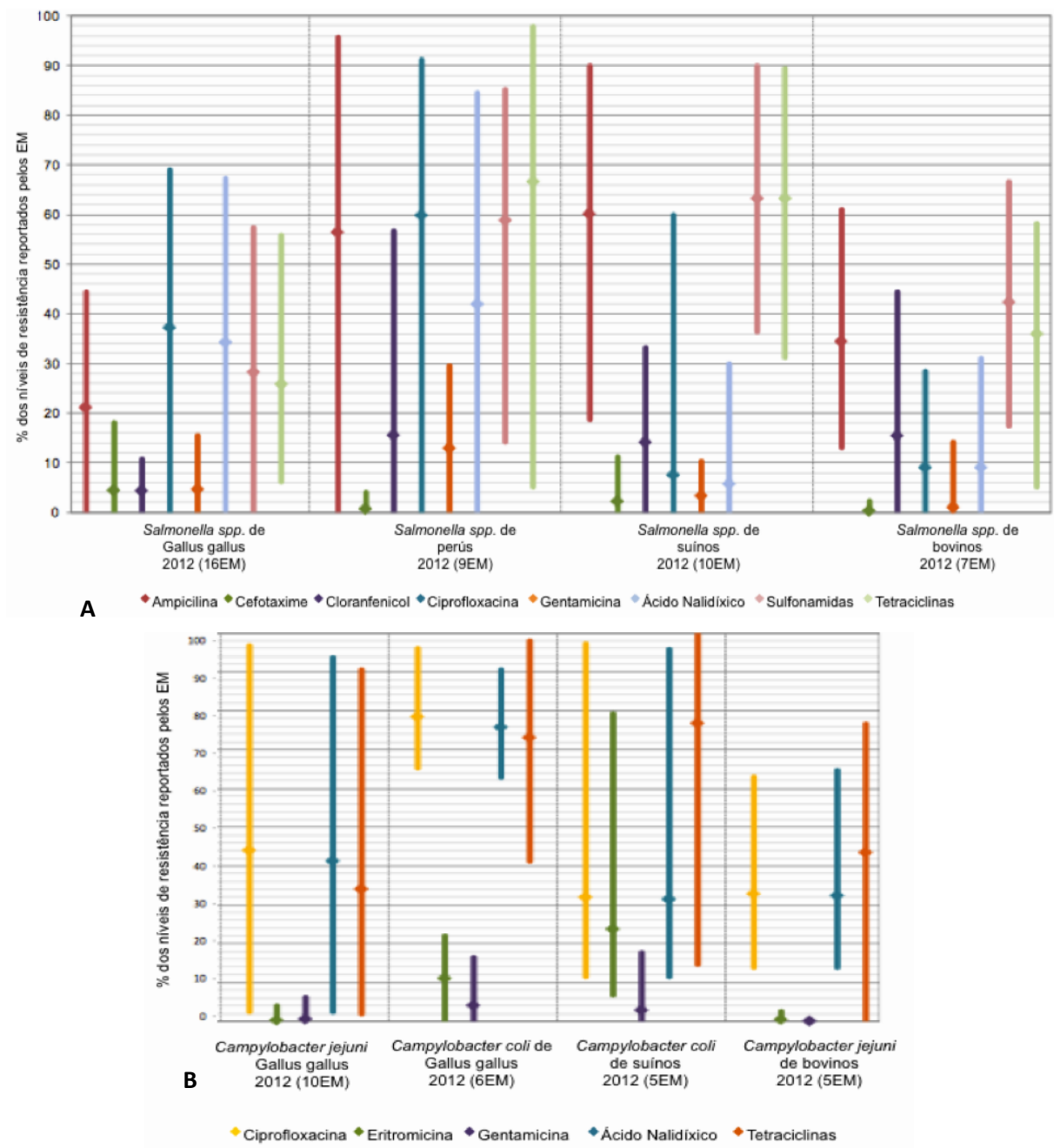


Legenda: A- *Staphylococcus aureus* metacilina resistentes (MRSA); B- *Acinetobacter* spp. com resistência combinada (fluroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemos); C- *E.coli* resistente a fluroquinolonas; D- *Klebsiella pneumoniae* com resistência combinada (cefalosporinas 3ª geração, fluroquinolonas, e aminoglicosídeos); E- *Pseudomonas aeruginosa* resistente a fluroquinolonas; F- *Enterococcus faecalis* aminoglicosídeos resistentes.

Importa realçar o facto dos relatórios anuais do ECDC, desde 2003 até 2012, revelarem uma tendência de crescimento constante dos níveis de resistência para todos os microrganismos contemplados (ECDC, 2013).

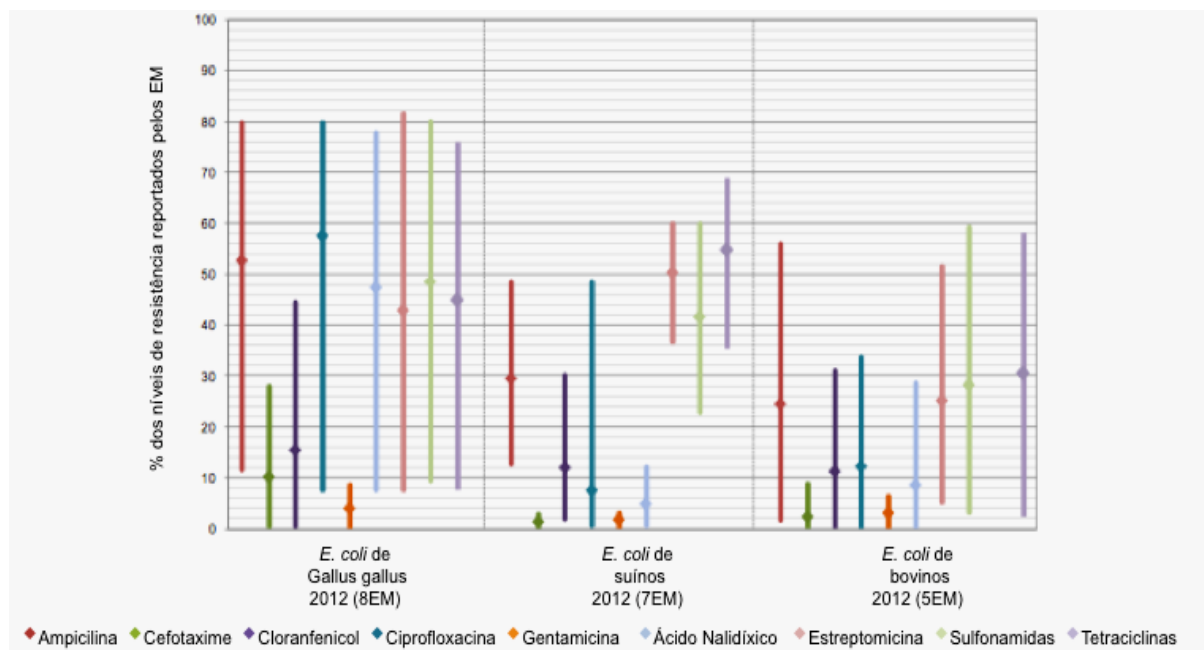
Adicionalmente aos dados da resistência bacteriana na população humana, são também coletados e publicados dados relativos às resistências bacterianas encontradas em isolados com origem em animais de produção e géneros alimentícios, numa parceria do ECDC com a EFSA. Esta análise foca-se em bactérias zoonóticas como a *Salmonella* spp. e o *Campylobacter* spp. e bactérias indicadoras como a *E.coli*, como evidenciado no gráfico 6 e no gráfico 7.

Gráfico 6. A- Níveis de resistência a diferentes antibióticos em *Salmonella* spp. de aves, suínos e bovinos, nos EM que reportaram os seus dados em 2012; B- Níveis de resistência a diferentes antibióticos em *Campylobacter* spp. de aves, suínos e bovinos, nos EM que reportaram os seus dados em 2012 (adaptado de EFSA & ECDC, 2014)



Estes níveis de resistência reportados por alguns EM, são classificados em elevados quando entre 20% e 50%, muito elevados quando entre 50% e 70% e extremamente elevados quando superiores a 70%. Assim, verifica-se que para as bactérias zoonóticas apresentadas (*Salmonella spp.* e *Campylobacter spp.*), estão patentes níveis de muito a extremamente elevados de resistência a múltiplas substâncias ativas principalmente em aves e suínos, sendo que os bovinos não revelam níveis tão elevados comparativamente. A classe antibiótica que surge com maiores níveis de resistência bacteriana é sem dúvida classe das tetraciclina, seguindo-se a dos β -lactâmicos e das sulfamidas.

Gráfico 7. Níveis de resistência a diferentes antibióticos no indicador *E. coli* de aves, suínos e bovinos, nos EM que reportaram os seus dados em 2012 (Adaptado de EFSA & ECDC, 2014)



As bactérias indicadoras como a *E. coli* são usadas nestes estudos essencialmente para avaliar o reservatório de genes de resistência que nelas ocorrem e, que poderão ser transferidos para bactérias patogénicas quer para o Homem quer para os animais.

Observando estes níveis de resistência, o relatório afirma que o principal fator que influencia a ocorrência de resistência aos antibióticos em bactérias indicadoras (*E. coli*) são provavelmente as pressões seletivas exercidas pelo uso de antibióticos nas diferentes populações de animais de produção. A variação da utilização entre as espécies animais também podem contribuir para as diferenças observadas relativamente aos níveis de resistência entre as espécies animais. Assim, pode verificar-se que os níveis mais elevados de resistência entre as bactérias indicadoras são para a ampicilina, sulfamidas e tetraciclina, as quais são comumente usadas nos animais, embora os padrões de resistência múltipla se mantenham (EFSA & ECDC, 2014).

Comparando os níveis de resistência que se verificam em humanos para as bactérias em causa, estes são relativamente mais baixos, não excedendo na sua maioria os 40%. Contudo, a tendência para maiores níveis de resistência às tetraciclina e aos β -lactâmicos mantêm-se

também no Homem, verificando-se uma resistência múltipla elevada a muito elevada nos isolados de *Salmonella spp.* em humanos (EFSA & ECDC, 2014).

A *European Medicines Agency*/Agência Europeia do Medicamento (EMA), criou em 2009 um projeto de vigilância do consumo de antibióticos em medicina veterinária, o *The European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption* (ESVAC), o qual pretende recolher e reportar dados sobre o uso de antibióticos em medicina veterinária nos EM. Atualmente o ESVAC assenta apenas nos dados das vendas dos medicamentos veterinários e não nos consumos destes, contudo a recolha destes dados está a ser preparada uma vez que refletem a realidade de forma mais apurada (EMA, 2013).

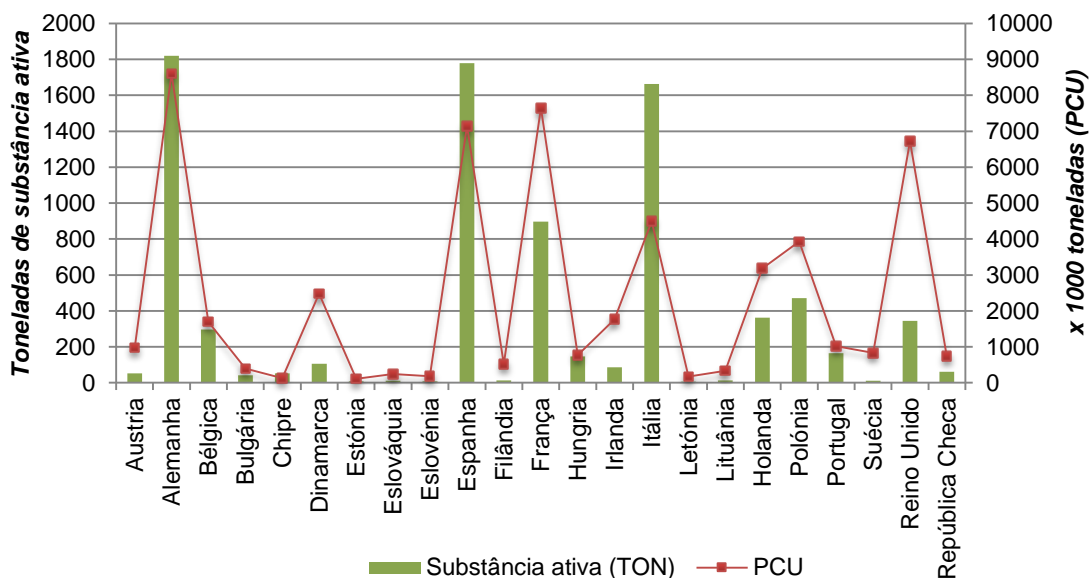
Os 25 EMs que enquadram o projeto ESVAC, representaram, em 2011, um total de vendas de 8421,4 toneladas de antibióticos com destino a animais de produção, tendo as tetraciclinas um lugar de destaque com 3078,6 toneladas vendidas. Portugal acompanha a tendência europeia e de um total de vendas de 164 toneladas de antibióticos, 59,9 toneladas (36,5%) pertencem à classe das tetraciclinas, em segundo lugar surgem as penicilinas com 25,3 de toneladas (15,4%) vendidas e em terceiro lugar os macrólidos com cerca de 23 toneladas (14%) vendidas, como mostra a tabela 5 (EMA, 2013).

Tabela 5. Dados relativos às vendas em Portugal por substância ativa em 2011 (EMA, 2013)

Classe de Antibióticos	Toneladas de substância ativa
Tetraciclinas	59,9
Penicilinas	25,3
Macrólidos	23
Pelurmutilinas	21,1
Polimixinas	8
Sulfamidas/Trimetopim	7,5
Aminoglicosídeos	2,7
Fenicóis	1,5
Lincosamidas	1
Outros ¹	4,4

No entanto, para melhor compreender os padrões de utilização de antibióticos em clínica de animais de produção nos diferentes países e, principalmente, em que situação se encontra Portugal relativamente à restante Europa, importa relacionar os dados de vendas com o efetivo animal de cada país. O gráfico 8 mostra essa relação, onde se pode verificar que a Itália, Espanha e Alemanha são os países que mais recorrem a antibióticos na produção animal, proporcionalmente ao efetivo do respetivo país. Já Portugal tem uma utilização, aparentemente, racional de acordo com o efetivo que possui, contudo, comparativamente com outros países, tem ainda margem para redução do uso de antibióticos (EMA, 2013).

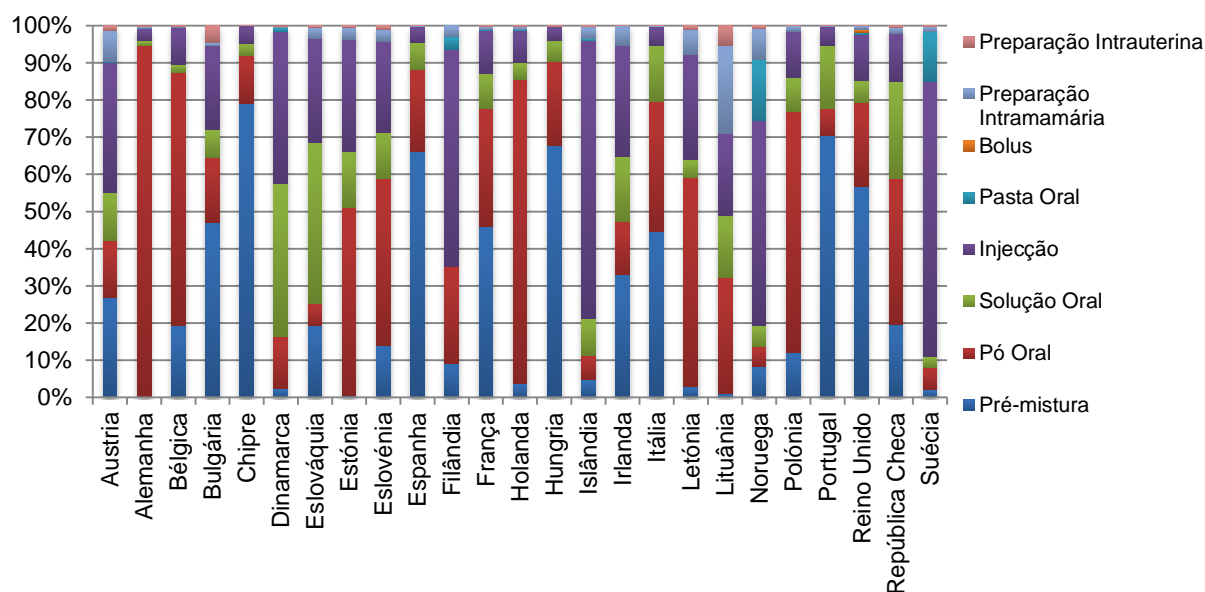
Gráfico 8. Total de vendas de antibióticos nos 25 países da UE que reportaram os seus dados em 2011 (EMA, 2013)



Legenda: PCU- Population Correction Unit (1PCU equivale a 1kg das diferentes espécies animais de produção (suínos, bovinos, ovinos, caprinos, aves, coelhos, peixes e cavalos), calculado na altura mais provável dos animais terem sido submetidos a tratamento)

Os dados do ESVAC mostram que a via oral é a via de administração mais comum entre os animais de produção a nível europeu quer sob a forma de PMM, pó, ou solução oral. Em Portugal, no ano de 2011, as PMMs representaram cerca de 70% do total dos antibióticos utilizados em produção animal, como mostra o gráfico 9 (EMA, 2013).

Gráfico 9. Distribuição de vendas de antibióticos aplicados principalmente em animais de produção, incluindo cavalos, por via de administração no ano 2011 (EMA, 2013)



De realçar a distinção entre as PMMs e o pó oral, sendo que as PMMs são incorporadas no AM, o qual é administrado aos animais como alimento composto, enquanto o pó oral não é mais que o antibiótico sob a forma de pó que é administrado sob espalhamento do produto sobre a alimentação dos animais (EMA, 2013).

Em Portugal, está atualmente implementado o Plano de Ação Nacional para Redução do Uso de Antibióticos nos Animais (PANRUAA) posto em prática pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e, que decorrerá por um período de 5 anos (2013 a 2018), com o objetivo de reduzir a utilização de antibióticos nos animais, no âmbito da luta contra as antibiorresistências em medicina veterinária, a qual tem que ser urgentemente combatida conjuntamente com o setor humano, na perspetiva “*uma só saúde*”.

Contudo, a EFSA e o ECDC chamam a atenção para a necessidade de harmonização dos programas de vigilância e monitorização implementados nos diversos países, para que haja um correto grau de comparação entre eles, uma vez que os valores utilizados diferem de programa para programa (EFSA & ECDC, 2014; Silley, Simjee & Schwarz, 2012).

4.4.2. Uso Prudente de Antibióticos

É comumente aceite que o uso inapropriado de antibióticos possa ser a principal causa da resistência antibacteriana. Pelo que, o controlo da resistência bacteriana estará dependente do uso cuidadoso e apropriado dos antibióticos (Aryal, 2001).

A *World Health Organization*/Organização Mundial de Saúde (WHO) sugere que a manutenção da saúde animal deve ser rotineiramente realizada de modo a evitar o uso profilático de antibióticos e a disponibilidade destes fármacos deverá ser limitada ao uso terapêutico sob prescrição. Estas recomendações baseiam-se no potencial de reservatório de populações de bactérias antibiorresistentes dos animais produtores de géneros alimentícios que poderão transmitir-se aos humanos (Dibner, 2005).

A simples redução da quantidade de antibióticos usada ou a sua proibição apenas no setor agropecuário, não terá um efeito notório na prevalência de resistência antibiótica em humanos (Walton, 1986). Neste plano os produtores primários desempenham um papel de vital responsabilidade no uso de antibióticos. No Reino Unido, o *The Responsible Use of Medicines in Agriculture Alliance* (RUMA), elaborou uma série de diretrizes para auxiliar o produtor na redução do recurso aos antibióticos. Entre estas diretrizes estão algumas inerentes ao uso de AMs como sejam o esvaziamento e limpeza dos silos e sistemas de alimentação após a permanência do AM nos mesmos, o cumprimento do intervalo de segurança dos antibióticos utilizados o qual deverá estar explícito na prescrição médico-veterinária, o seguimento das indicações de armazenamento e de eliminação do produto não usado ou que tiver ultrapassado a validade, reportar qualquer tipo de reação adversa observada nos animais, a cooperação com o médico veterinário assistente na monitorização da eficácia dos antibióticos e na pesquisa de medidas alternativas, bem como, o recurso ao uso de antibióticos veiculados no AM ou por qualquer outra via de administração, complementarmente a boas práticas de

manejo, vacinação, biossegurança e higiene (Responsible Use of Medicines in Agriculture Alliance [RUMA], 2004).

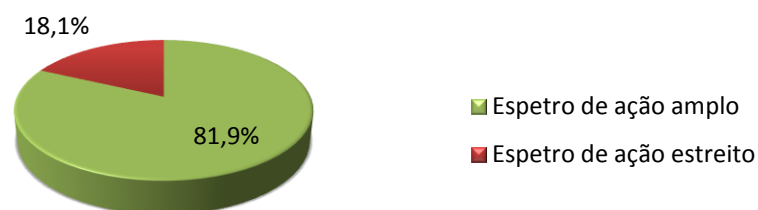
A noção de uso prudente tem vindo a ser divulgada com o objetivo de racionalizar a terapêutica veterinária. Entre os vários conceitos inerentes a esta utilização racional estão medidas como (Barcellos, 2009; WHO, 2011):

- A redução da necessidade de antibióticos, melhorando a saúde animal através de medidas de biossegurança, prevenção de doenças (vacinação) e boas práticas de manejo e higiene;
- A administração de antibióticos deverá ser feita apenas sob prescrição médico-veterinária;
- A administração de antibióticos, quando necessária, deverá ser preferencialmente terapêutica e, sempre de acordo com as instruções de posologia;
- Os antibióticos de espectro estreito deverão ser a primeira escolha, quando a terapêutica antibacteriana se justifica;
- Antibióticos de importância prioritária em medicina humana só devem ser utilizados quando se justifique;
- A antibioterapia deve ser realizada após identificação do agente bacteriano em causa, e de acordo com as suscetibilidades bacterianas presentes na exploração em causa;
- Os intervalos de segurança devem ser cumpridos de forma a evitar a presença de resíduos nas carcaças.

A administração de antibióticos veiculados no AM, deve ser registada no Livro de Registo do Medicamento que deverá ser mantido atualizado, em bom estado de conservação e à disposição das autoridades competentes para efeitos de controlo e fiscalização, por um período de 5 anos a contar da data do último registo ou após cessação de atividade, mesmo quando os animais forem abatidos durante esse período (Decreto-Lei nº314/2009).

Uma prática importante a ser implementada com o intuito de promover a utilização racional e prudente de antibióticos passa pelo estabelecimento de diretrizes orientadoras de antibióticos de primeira, segunda e última escolha, de acordo com as infeções bacterianas passíveis de surgir em cada espécie animal, recorrendo preferencialmente a antibióticos de espectro estreito (WHO, 2011). No entanto, e tal como mostra o gráfico 10, das PMMs autorizadas em Portugal para incorporação nos AMs, cerca de 82% correspondem a antibióticos com espectro de ação amplo, o que reduz a possibilidade de cumprimento desta recomendação (Portal DGAV^b, 2014).

Gráfico 10. Espectro de ação das substâncias ativas autorizadas em Portugal, sob a forma de PMM que incorporam os AMs para suínos (Portal DGAV^b, 2014)



Legenda: Espectro de ação amplo (β -lactâmicos, aminoglicosídeos, fenicóis, polimixinas, pleuromutilinas, sulfamidas/pirimidinas, tetraciclinas); Espectro de ação estreito (lincosamidas e macrólidos) (DANMAP, 2013; Guardabassi, 2008)

Ocasionalmente os médicos veterinários deparam-se com doenças ou condições nos animais para as quais não existem fármacos de uso veterinário disponíveis ou aprovados (Seri, 2013), pelo que nesta situação o médico veterinário pode, sob sua responsabilidade tratar os animais sob o conceito de utilização ao abrigo da cascata. Assim, sempre que não existam medicamentos veterinários autorizados para uma doença que afete uma espécie animal produtora de géneros alimentícios, o médico veterinário pode utilizar um medicamento veterinário autorizado para outras espécies animais, um medicamento autorizado para uso humano ou, ainda, um medicamento veterinário autorizado noutro EM, para utilização na mesma espécie ou noutra espécie animal produtora de géneros alimentícios, para a mesma doença ou para doenças diferentes. Caso não existam medicamentos nestas condições é, ainda, admitida a utilização, de uma preparação medicamentosa, magistral ou oficial (Decreto-Lei nº 148/2008; Diretiva 82/2001/CEE).

4.4.3. Alternativas ao uso de antibióticos veiculados no alimento medicamentoso

Nas últimas duas décadas tem sido realizada uma intensa pesquisa focada no desenvolvimento de alternativas aos antibióticos para a manutenção da saúde e performance dos suínos (Thacker, 2013). Visto que o principal efeito do uso de antibióticos veiculados como PMM no AM é a diminuição da incidência de doenças, qualquer aditivo alternativo para a alimentação dos suínos, para ser efetivo, deverá produzir efeitos benéficos similares. Para obter melhores resultados, pode ser necessário combinar uma ou mais alternativas de aditivos alimentares ou combinar um novo aditivo alimentar com alterações nas práticas de manejo (Doyle, 2001).

A performance produtiva e a eficiência alimentar estão intimamente relacionadas quer quantitativa, quer qualitativamente, com a carga microbiana do trato gastrointestinal do animal hospedeiro bem como do ambiente em que o animal está inserido (Swedish Government, 1997). Assim, um suprimento nutricional adequado à capacidade digestiva do animal irá minimizar as perdas, a sobrecarga, os distúrbios ou a sobrepopulação intestinal de uma

microbiota prejudicial. Sendo, o melhoramento da composição e das estratégias de alimentação são uma alternativa simples ao uso de AMs (Swedish Government, 1997).

4.4.3.1. Melhoramento das práticas de manejo

Em casos em que o tratamento individual é difícil, a otimização das condições de manejo e higiene das instalações é preferível à administração oral de antibióticos com objetivo terapêutico e com supervisão veterinária, sendo ambas preferíveis à administração *ad libitum* de AMs sem supervisão veterinária. Assim, para a prevenção de doenças num grupo, a vacinação, a redução de stress e o melhoramento do bem-estar são sempre abordagens que poderão ajudar a reduzir a utilização de antibióticos veiculados no AM (Love, 2011). No entanto, quando necessário o recurso a antibióticos, estes devem preferencialmente ser administrados de forma individual, em doses terapêuticas e apenas por curtos períodos de tempo, uma vez que o seu uso prolongado pode selecionar estirpes resistentes (Aryal, 2001; Love, 2011).

Pelo exposto, e com o objetivo de prevenir a disseminação de doenças entre os animais, importa assegurar as condições higiosanitárias da exploração, assim como a manutenção de ventilação e temperaturas adequadas, a ausência de sobrepopulação dos parques e uma manutenção diária de registos (Doyle, 2001). Mais se refere, que a manutenção de grupos segregados por faixa etárias, bem como a prática de um sistema *all-in, all-out*, reduzem a exposição dos leitões a agentes patogénicos que podem ser disseminados por animais mais velhos (Doyle, 2001).

4.4.3.2. Rotinas alimentares e nutricionais

Para além da alteração das medidas de manejo da exploração poderá recorrer-se a medidas alternativas como o fornecimento de ácidos orgânicos, probióticos, pré-bióticos, enzimas e outros aditivos alimentares. Contudo, qualquer uma destas alternativas terá de garantir a prevenção e o controlo de doenças para que a sua aplicação seja economicamente viável (Dibner, 2005).

4.4.3.2.1. Ácidos Orgânicos

Os ácidos orgânicos são rotineiramente incluídos nas dietas de animais monogástricos na UE como conservantes e acidificantes, com o objetivo de substituição dos antibióticos enquanto APC e prevenção ou controlo de agentes patogénicos, uma vez que estas substâncias têm atividade antimicrobiana e produzem efeitos benéficos para a saúde, bem como para performance produtiva e zootécnica dos animais (Papatsiros, Christodouloupoulos & Filippopoulos, 2012).

Pesquisas recentes sobre os efeitos promotores de crescimento dos ácidos orgânicos em leitões pós-desmame indicam que estes melhoram, de uma maneira geral, a performance dos animais, pese embora a magnitude dos efeitos varie com a quantidade de ácido orgânico usada e outros componentes da dieta. Para além disso, os ácidos orgânicos estimulam a

secreção pancreática, o que aumenta a digestibilidade e absorção de proteína, aminoácidos e minerais na dieta (Doyle, 2001; Papatsiros, 2012).

Apesar da utilização dos ácidos orgânicos aditivados nas dietas ser essencialmente uma alternativa promissora aos antibióticos na fase pós-desmame (Braz, Costa, Berenchtein, Almeida & Miyada, 2011), existem evidências de que a acidificação da dieta pode ser benéfica também na fase de engorda, devido à aparente melhoria da digestibilidade proteica e de aminoácidos e da absorção de minerais nesta fase pela adição de ácidos orgânicos na ração (Suryanarayana, Suresh & Rajasekhar, 2012). Os efeitos benéficos desta utilização encontram-se descritos na tabela 6, dos quais se destaca a melhoria da performance produtiva, a redução da competição microbiana pelos nutrientes, a redução da resposta imune intestinal e a redução da produção de compostos bacterianos prejudiciais (Suryanarayana, 2012).

Tabela 6. Efeitos benéficos dos ácidos orgânicos a nível orgânico quando adicionados à ração como aditivo alimentar (Suryanarayana, 2012)

Efeitos benéficos dos ácidos orgânicos	
1) Redução do pH gástrico	6) Promoção do crescimento da flora benéfica
2) Redução da capacidade tampão das dietas	7) Equilíbrio da população bacteriana
3) Aumento da atividade das enzimas proteolíticas	8) Morte direta das bactérias
4) Estimulação da atividade das enzimas digestivas	9) Alterações no transporte e síntese de nutrientes entre bactérias
5) Aumento da digestibilidade dos nutrientes	10) Despolarização da membrana bacteriana

Os ácidos orgânicos têm assim efeitos antibacterianos, por exemplo, o ácido fórmico e o ácido propiónico têm atividades antimicrobianas amplas podendo ser eficazes contra bactérias (por exemplo coliformes, clostridia e salmonella), fungos e leveduras, enquanto o ácido láctico apresenta uma ação mais consistente na redução do pH gástrico e retarda a multiplicação de *E. coli* enterotoxinogénica, sendo aquele que se tem revelado mais eficiente na performance produtiva dos suínos (Papatsiros, 2012; Suryanarayana, 2012). Estes benefícios contribuem não só para melhorar a performance mas também para reduzir a excreção de nitrogénio e fósforo, diminuindo a poluição ambiental (Suryanarayana, 2012).

Um estudo realizado por Braz *et al.* (2011) em suínos, mostra que nos primeiros 14 dias pós-desmame, dietas com ácido láctico promovem maior GMD e IC, justificando esta evidência com o melhor aproveitamento proteico da dieta, com a ação antimicrobiana dos ácidos orgânicos, especialmente contra *E. coli*, responsável pela redução do crescimento e mortalidade dos animais nesta fase, para além da melhoria da palatabilidade das rações acidificadas que estimula um maior consumo. No entanto, outros estudos indicam que os dois principais problemas que ocorrem quando níveis elevados de ácidos orgânicos são utilizados, são a

diminuição da palatibilidade levando à recusa do alimento e o facto de que uma alimentação ácida se torna corrosiva para as instalações (Doyle, 2001)

A inibição da colonização por microrganismos prejudiciais, como consequência do recurso à adição de ácidos orgânicos, beneficia a mucosa intestinal, favorecendo a estrutura das vilosidades. Nesta fase há o aumento do trânsito intestinal inerente à diarreia pós-desmame, que além de ser agressivo para a mucosa, comprometendo a absorção, e consequentemente o desempenho produtivo do animal, remove quantidades massivas de bactérias colonizadoras, favorecendo a colonização por bactérias patogénicas (Freitas, 2006; Braz, 2011).

4.4.3.2.2. Probióticos

A necessidade de criação de formas cada vez mais engenhosas para restabelecer uma flora suscetível está patente nos dias que correm sendo que esta meta poderá teoricamente ser atingida através da utilização das próprias bactérias via formulações probióticas (Barbosa, 2000). Os probióticos não são mais que culturas vivas microbianas, as quais são aditivadas ao alimento dos animais para promover a saúde e crescimento, alterando o equilíbrio da flora microbiana (ex.: *Lactobacillus*, *Bifidbacteria*, *Propionibacteria*) (Doyle, 2001; McEwen, 2002). Algumas destas culturas são administradas com o objetivo específico de exclusão competitiva, isto é, são administradas aos animais recém-nascidos com o intuito de estabelecer rapidamente uma flora intestinal que irá prevenir a colonização por bactérias patogénicas (Doyle, 2001).

Após o desmame, existe uma grande queda na população bacteriana produtora de ácido láctico e um aumento de bactérias coliformes. A *E. coli* é a bactéria responsável pela grande maioria de casos de diarreia em leitões recém-desmamados e o seu aumento deve-se aparentemente à diminuição de bactérias produtoras de ácido láctico. Daí a importância de fornecer ferramentas que auxiliem o leitão a contrariar estes efeitos, como por exemplo os probióticos que atuam essencialmente por adesão à mucosa intestinal, prevenindo a ligação de agentes patogénicos, produzindo compostos antimicrobianos tais como ácidos orgânicos ou bacteriocinas, competindo com os agentes patogénicos por nutrientes e estimulando a resposta imune intestinal. Adicionalmente estes compostos afetam a permeabilidade do intestino e aumentam a captação de nutrientes (Doyle, 2001).

Contudo, a utilização destes compostos na alimentação animal é limitada e os resultados obtidos têm sido variáveis (McEwen, 2002), não podendo negligenciar a possibilidade destes probióticos conterem eles próprios genes de resistência (Barbosa, 2000).

4.4.3.2.3. Pré-bióticos

Os prebióticos são descritos como substâncias alimentares não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento de espécies favoráveis de bactérias no intestino, beneficiando assim o hospedeiro. Estas substâncias são principalmente derivados oligossacáridos não

digeríveis, sendo que a oligofrutose, os frutooligossacarídeos e a inulina são exemplos que têm sido usados como pré-bióticos. No entanto, efeitos benéficos consistentes sobre o desempenho do crescimento de suínos após administração de pré-bióticos, estão ainda a ser demonstrados (Jacela, 2010).

Os pré-bióticos podem ser utilizados como estratégia para melhorar o equilíbrio entre as bactérias intestinais, diferindo da abordagem com probióticos, pelo facto de nestes as estirpes exógenas serem incluídas no alimento, atingindo, por fim, o trato gastrointestinal do indivíduo (Dominguez, Rodrigues, Lima & Teixeira, 2013). Uma vez que estes compostos não são digeridos e absorvidos pelos suínos, têm a capacidade de fornecer substratos prontamente disponíveis para as bactérias normais promovendo o crescimento (Jacela, 2010). Estes compostos estimulam seletivamente a proliferação e/ou a atividade de grupos benéficos das bactérias que existem na microbiota intestinal. Desta forma, estes compostos podem constituir uma maneira mais prática e eficiente de manipular a microbiota intestinal quando comparado com probióticos. Contudo, se por algum motivo, tal como doença, envelhecimento ou utilização de antibióticos, as espécies benéficas não se encontram presentes no intestino, os pré-bióticos têm uma baixa probabilidade de sucesso (Dominguez, 2013).

4.4.3.2.4. Enzimas

As enzimas são proteínas biologicamente ativas que quebram determinadas ligações químicas com o objetivo de libertar nutrientes para melhorar a sua digestão e absorção. As enzimas utilizadas na indústria alimentar são comumente produzidas por bactérias (ex.: *Bacillus subtilis*), fungos (ex.: *Aspergillus niger*) ou leveduras (ex.: *Saccharomyces cerevisiae*) (Thacker, 2013).

Os suínos têm uma variedade de enzimas digestivas que são adicionadas à digestão do alimento. Contudo, os leitões após o desmame podem produzir quantidades inadequadas de certas enzimas e, mesmo enquanto adultos não conseguem digerir alguns extratos vegetais contendo complexos de carboidratos tais como celulose, xilano e β -glucano. Assim, a adição de enzimas ao alimento poderá ser uma estratégia útil para aumentar a digestibilidade deste tipo de compostos, suplementando a atividade enzimática do próprio animal e capacitando o suíno para utilizar a energia de carboidratos complexos que normalmente passam sem alterações através do trato gastrointestinal (Doyle, 2001). Assim, as razões mais comuns para a suplementação da alimentação animal com enzimas, incluem a degradação dos componentes alimentares resistentes às enzimas endógenas (ex.: β -glucanase, xilanase, pectinase e galactosidase), a inativação de fatores antinutricionais (ex.: fitase) e a suplementação de enzimas endógenas que poderão estar presentes em pequenas quantidades (ex.: proteases, lipases e amilases) (Thacker, 2013).

Esta suplementação torna-se relevante porque as paredes celulares dos grãos de cereais, leguminosas e farinhas de oleaginosas são compostos de carboidratos complexos comumente conhecidos como polissacarídeos não-amiláceos, entre os quais se incluem,

entre outros, a celulose, hemicelulose, pectinas, β -glucanos e xilanos. Estes reduzem o valor nutricional dos constituintes alimentares através de diversos mecanismos, tais como: (1) não sendo digeríveis pelas enzimas dos mamíferos, o teor de energia e de nutrientes da alimentação, encontra-se diluído; (2) estes compostos apresentam o chamado "efeito gaiola" onde os nutrientes que são normalmente altamente digeríveis, tais como amido, gordura e proteína são aprisionadas num revestimento de polissacárideos não-amiláceos impedindo o acesso das enzimas endógenas a estes substratos; (3) alguns polissacárideos não-amiláceos podem aumentar a viscosidade intestinal. Também tem sido sugerido que os carboidratos permitem às populações microbianas a assimilação de uma grande porção dos nutrientes contidos nos alimentos para seu próprio proveito, reduzindo assim a disponibilidade destes nutrientes para o hospedeiro (Thacker, 2013).

Desta forma, percebem-se as vantagens da utilização de enzimas como suplemento alimentar, para além de que aqui não se aplica a problemática dos resíduos, não sendo necessário observar o cumprimento dos intervalos de segurança previamente ao abate dos animais. Acrescenta-se o facto de apenas serem necessárias pequenas quantidades de enzimas na formulação do alimento para obter os efeitos esperados (Thacker, 2013).

4.4.3.2.5. Outros aditivos alimentares

Existem uma série de outros compostos, que adicionados à alimentação poderão ter benefícios na saúde e performance produtiva dos suínos. Minerais como o zinco e o cobre quando adicionados à ração melhoram significativamente o GMD, a eficiência alimentar e o consumo de alimento (tabela 7). O zinco, não só melhora a performance dos animais como também reduz a incidência e severidade da diarreia nos leitões. O óxido de zinco apesar de não ser um antibiótico, tem propriedades antissépticas e anti-inflamatórias fundamentais à fase da recria principalmente após o desmame. Este composto tem mostrado ter efeito na rápida renovação celular fundamental à síntese proteica. Além disso, o óxido de zinco parece ter também um papel importante na estabilização de membranas celulares e modificação de funções membranares. Resumidamente, o impacto benéfico do zinco pode ser devido em parte ao papel de suporte e proteção das células epiteliais intestinais (Pluske, 2003). Contudo este composto tem preocupações ambientais associadas, o que promoveu a restrição de incorporação de zinco a 3000ppm no alimento, e com utilização preferencial nas duas primeiras semanas após o desmame quando o consumo de alimento é baixo e o benefício é maior (Pluske, 2003; Apifarma, 2014).

A vitamina E é outro exemplo de suplementação que embora não tenha efeitos zootécnicos reduz a diarreia pós-desmame (Doyle, 2001).

Tabela 7. Efeitos do óxido de zinco comparativamente aos antibióticos na performance de leitões pós-desmame (dia 0 a 28) (Thacker, 2013)

	Controlo	Antibiótico (tiamulina + clortetraciclina)	Zinco (1500ppm)	Zinco (2500ppm)
GMD (g/d)	302	353	352	369
Consumo de alimento (g/d)	467	518	530	558
IC	1.55	1.47	1.50	1.52

Legenda: GMD- ganho médio diário; IC – índice de conversão alimentar

Os extratos vegetais são também vistos como uma alternativa uma vez que estes aumentam a digestibilidade e absorção de nutrientes, apresentam atividade antioxidante de modificação da microflora intestinal e algumas plantas têm ainda efeitos antibacterianos e imunomoduladores (Costa, Tse & Miyada, 2007; Oetting, Utiyama, Giani, Ruiz & Miyada, 2006). Para além disso os extratos vegetais aumentam a palatabilidade das rações e consequentemente aumentam o seu consumo (Doyle, 2001). Um estudo realizado com administração combinada de extratos vegetais em quantidades elevadas mostrou promover um desempenho muito próximo ao obtido com os antimicrobianos, demonstrando ser uma alternativa promissora (Costa, 2007).

4.4.3.3. Medidas Alternativas Futuras

A biotecnologia caminha no sentido do melhoramento genético, tornando os suínos mais resistentes a determinadas doenças e com uma capacidade de crescimento mais rápida. As novas tecnologias são também uma ajuda preciosa no melhoramento de vacinas, preparações probióticas mais efetivas, extratos vegetais com baixas concentrações de fatores antinutricionais ou aumento das quantidades de nutrientes úteis (Doyle, 2001).

A pesquisa por novas alternativas aos antibióticos continua, apostando-se em péptidos antimicrobianos, minerais de argila, óleos essenciais, enzimas recombinantes, etc., contudo a vasta maioria destes compostos tem produzido resultantes inconsistentes e raramente igualam a eficiência dos antibióticos (Thacker, 2013).

O combate a superbactérias multirresistentes pode então requerer a descoberta de novos compostos antibacterianos que interfiram seletivamente com as vias de comunicação que medeiam a virulência bacteriana sem afetar a viabilidade celular (Lesic, 2007). Vários estudos têm demonstrado a existência de um processo químico de comunicação entre bactérias denominado *Quorum Sensing* (QS), o qual contribui para a vantagem competitiva e aumento da resistência bacteriana (Raffa, 2004). A presença de moléculas sinalizadoras de QS nos locais de infeção, sugere que a inibição do QS poderá quebrar a virulência bacteriana, aumentando muito a suscetibilidade destes agentes aos antibióticos (Raffa, 2004; Lesic, 2007). Evidências recentes mostram que a articulação entre ligandos que tenham a capacidade de desfazer o QS e o tradicional antibiótico resulta num efeito antibacteriano sinérgico (Raffa, 2004).

III – TRABALHO EXPERIMENTAL: CARACTERIZAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS VEICULADOS NO ALIMENTO MEDICAMENTOSO

1. Contextualização e Objetivos

Atualmente não existe uma base de dados confiável e disponível, que apresente informação acerca do uso de antimicrobianos, pelo que se torna difícil avaliar quais as substâncias ativas, quantidades e finalidade da respetiva utilização. Por isso, e tal como já McEwen *et al.* (2002) dizia são necessárias estimativas precisas sobre o recurso aos diversos fármacos por espécie animal de destino, objetivo (terapêutico, profilático, *etc.*), via de administração e duração do tratamento.

Tendo presente esta falta de informação, e considerando que os AMs necessitam de prescrição médico-veterinária para a sua utilização, sendo apenas produzidos ou distribuídos quando as necessidades dos animais assim o exigem, entende-se que todos os AMs produzidos ou distribuídos destinam-se ao consumo imediato pelos animais, já que cada prescrição médico-veterinária apenas pode considerar um só tratamento, o qual nunca poderá ser superior a 30 dias. Neste contexto, o presente estudo pretendeu caracterizar qualitativa e quantitativamente o recurso a antibióticos, focando-se exclusivamente na sua administração por via oral na forma de AM, uma vez que esta é a via mais representativa em produção animal a nível nacional (EMA, 2013). Permite-se, igualmente, identificar o propósito da sua utilização em função das diversas espécies animais de destino, com especial incidência sobre a suinicultura, que se constitui como a maior consumidora de antibióticos veiculados através de AM (DGSANCO, 2010). Pelo exposto, julga-se que a informação obtida neste estudo será representativa do consumo de AMs de origem nacional em produção pecuária e consequentemente dos antibióticos administrados por esta via.

Na perspetiva da obtenção de produtos seguros e de qualidade adequada ao garante da proteção do consumidor e consequente garantia da saúde pública, importa ainda avaliar as obrigações e requisitos tecnológicos de fabrico através dos quais os AMs são produzidos nos fabricantes industriais⁽⁵⁾ bem como nos fabricantes auto-produtores⁽⁶⁾, uma vez que estes produtos podem constituir-se como fator de contaminação ou inadequabilidade para a saúde animal, saúde humana e meio ambiente.

⁽⁵⁾ Fabricante Industrial de AMs: fabricante de alimentos medicamentosos autorizado pela autoridade competente (DGAV) cuja sua produção se destina à colocação no mercado, a qual pode ser efetuada diretamente ao detentor dos animais ou a um distribuidor autorizado para o efeito

⁽⁶⁾ Fabricante Auto-produtor de AMs: fabricante de alimentos medicamentosos autorizado pela autoridade competente (DGAV) cuja sua produção se destina exclusivamente à satisfação das necessidades dos animais dos quais o próprio é detentor

2. Material e métodos

2.1. Inquéritos

Para atingir os objetivos preconizados e apurar os dados apresentados no presente estudo, recorreu-se à realização de três inquéritos em função da população alvo, nomeadamente fabricantes autorizados de AMs, seja a nível industrial ou em modo de auto-produção, bem como junto de uma amostra de explorações suinícolas da região de Lisboa e Vale do Tejo (LVT). Os inquéritos foram endereçados aos médicos veterinários responsáveis técnicos dos respetivos estabelecimentos.

2.1.1. Inquérito aos fabricantes de AMs

Importa realçar, que as principais diferenças que se encontram entre ambos os inquéritos dirigidos aos fabricantes de AMs, surgem pela realidade distinta da produção de ambos, que difere de acordo com o destino final dos produtos em causa, designadamente para colocação no mercado (fabricantes industriais) ou para satisfação exclusiva das necessidades dos seus animais (fabricantes auto-produtores). No último caso apenas se consideraram os fabricantes auto-produtores detentores de suiniculturas.

O inquérito dirigido a fabricantes industriais, que constitui o anexo I do presente trabalho, encontra-se dividido em 7 secções, cada uma delas pretendendo dar resposta a diferentes tópicos, nomeadamente:

- Caracterização do fabrico: quantidade de AMs produzidos entre 2010 e 2012, condições administrativo-legais para fabrico e cedência de AMs e origem das PMMs utilizadas;
- Boas práticas de fabrico: medidas técnico-organizacionais e sistema Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controlo (APPCC);
- Armazenamento;
- Colocação no mercado
- Rotulagem;
- Conservação de registos;
- Alimentos medicamentosos fabricados.

O inquérito dirigido aos fabricantes auto-produtores, que constitui o anexo II do presente trabalho, encontra-se dividido em 8 secções, sendo que 4 são comuns às do inquérito dos fabricantes industriais, e as restantes consideram a vertente de produção pecuária inerente à atividade desenvolvida. Cada uma das secções pretendem dar resposta a diferentes tópicos, designadamente:

- Caracterização da exploração: sistema produtivo e efetivo, destino da produção e condições de biossegurança;
- Caracterização do fabrico: quantidade de AMs produzidos entre 2010 e 2012 e origem das PMMs;
- Utilização de antimicrobianos;

- Boas práticas de fabrico: medidas técnico-organizacionais e sistema APPCC;
- Armazenamento;
- Registos;
- Alimentos medicamentosos fabricados;
- Opinião: Consequências da utilização de alimentos medicamentosos.

Os inquéritos destinados a todos os fabricantes de AMs foram enviados por correio eletrónico a 31 de Outubro de 2013, tendo sido considerado um prazo de 30 dias para a respetiva resposta. Posteriormente foram considerados, por 3 vezes consecutivas, contactos telefónicos por forma a recolher a maior percentagem de respostas possível, bem como para efeito de esclarecimento de dúvidas decorrentes do preenchimento dos inquéritos.

2.1.2. Inquérito a explorações suinícolas da região de Lisboa e Vale do Tejo

Simultaneamente, foi elaborado um terceiro inquérito, destinado exclusivamente aos operadores a nível de produção primária que se dedicam à atividade suinícola. Constituindo o anexo III do presente trabalho, consiste em 7 secções, que abordam diversas questões, tais como:

- Caracterização da Exploração: sistema produtivo e efetivo, destino da produção e condições de biossegurança;
- Utilização de antimicrobianos;
- Compra/aquisição de alimentos medicamentosos;
- Armazenamento;
- Conservação de Registos;
- Opinião: Consequências da utilização de alimentos medicamentosos;
- Utilização de alimentos medicamentosos

Os inquéritos foram distribuídos de forma presencial a 16 de Novembro de 2013, aos médicos veterinários assistentes das explorações em causa, tendo sido concedido à semelhança dos inquéritos anteriores um prazo de 30 dias para a resposta. Foram igualmente realizados alguns contactos telefónicos, por forma a recolher a maior percentagem de respostas possível, bem como para esclarecimento de dúvidas no preenchimento dos inquéritos.

2.3. População Alvo

Os inquéritos destinados aos fabricantes de AMs, contemplaram todos os estabelecimentos industriais sediados em Portugal Continental, bem como nas Regiões Autónomas da Madeira e Açores, para além dos auto-produtores em Portugal Continental (inexistência de auto-produtores nas regiões autónomas), que se dedicam exclusivamente à produção suinícola, todos eles devidamente autorizados pela DGAV, no total de 79 operadores que à data se encontravam em atividade.

No que às explorações suinícolas diz respeito, foi prevista uma amostra aleatória de 200 suiniculturas geograficamente sediadas na região LVT.

2.4. Análise Estatística

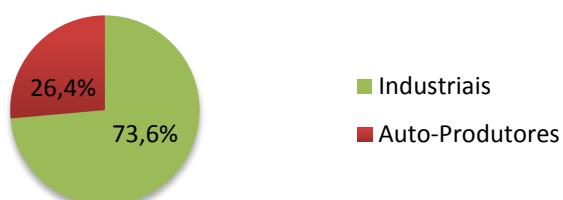
Para a análise dos dados obtidos através das respostas aos inquéritos submetidos, foi criada uma base de dados em Microsoft Office Excel®, a qual foi separada em seis folhas de dados. A análise descritiva simples dos dados obtidos foi realizada através das funcionalidades do Microsoft Office Excel®, enquanto para a análise estatística inferencial, foi utilizado o programa R® que permitiu estabelecer relações de causa-efeito entre variáveis na discussão do presente trabalho.

3. Resultados

3.1. Resultados dos inquéritos realizados aos fabricantes de AMs

Dos inquéritos realizados aos 79 fabricantes de AMs, foram obtidas 74 respostas o que representa 93,7% da população alvo. Destes 79 fabricantes, 57 são fabricantes industriais, dos quais foram obtidas 55 (96,5%) respostas, enquanto 22 são fabricantes auto-produtores, dos quais foram obtidas 19 (86,4%) respostas. De referir, que das 55 respostas obtidas dos fabricantes industriais, 2 não produziram AMs no ano de 2012, pelo que não vieram a integrar o presente estudo, considerando por isso uma população de 53 fabricantes industriais. Desta forma podemos considerar que de um universo de 72 respostas obtidas válidas, 73,6% correspondem a fabricantes industriais e 26,4% a fabricantes auto-produtores, tal como se pode verificar no gráfico 11.

Gráfico 11. Percentagem de respostas obtidas quer de fabricantes industriais, quer de fabricantes auto-produtores



3.1.1. Caracterização do fabrico de AMs

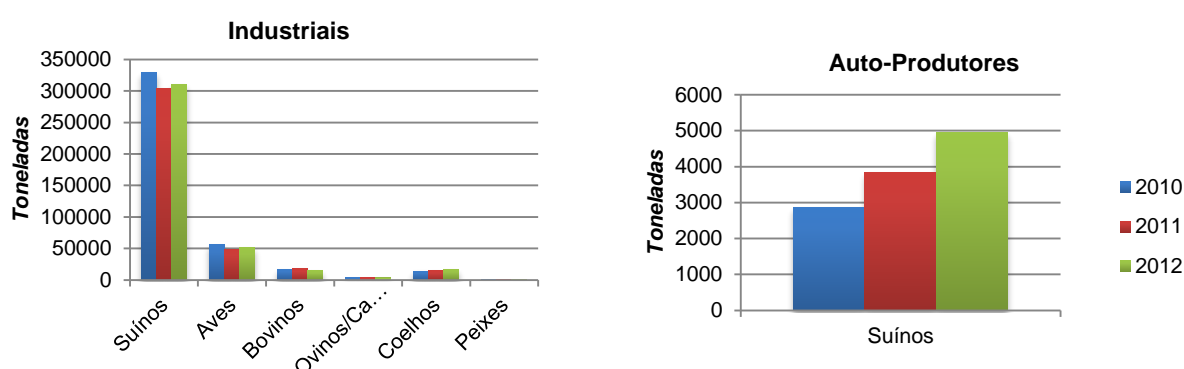
• *Quantidade de AMs produzidos entre 2010 e 2012*

Entre 2010 e 2012, o fabrico nacional de AMs a nível industrial, apresentou uma relativa estabilidade não se verificando oscilações de relevância intra-espécies de destino estudadas, à exceção dos AMs para suínos que revelaram um decréscimo na sua produção a partir do ano de 2010, pese embora a consequente estabilização. No entanto verificam-se diferenças significativas, no que respeita às quantidades fabricadas de AMs entre as diversas espécies animais consideradas. Assim a suinicultura surge como a atividade pecuária para a qual é produzida a maior quantidade de AMs a nível nacional, com uma média de 314 168 toneladas nos três anos contemplados. De seguida surge o setor avícola com uma média de 51 781

toneladas fabricadas. A bovinicultura revela uma média de 16 525 toneladas, seguida da cunicultura com uma média de 15 047 toneladas. Por fim, surgem os ovinos e caprinos com uma média de 3 824 toneladas e a aquicultura com uma média de apenas 2 toneladas fabricadas em território nacional.

A nível dos auto-produtores, verifica-se uma tendência de crescimento no que respeita à produção de AMs para a espécie animal objeto do presente estudo, passando de 2 853 toneladas em 2010 para 4 952 toneladas em 2012. Todas estas constatações podem ser evidenciadas no gráfico 12.

Gráfico 12. Quantidades (Ton) de AMs fabricados por industriais e auto-produtores, nos anos 2010, 2011 e 2012, em função da espécie animal de destino



•Condições administrativo-legais para fabrico e cedência de AMs

Verificou-se que o fabrico de AMs pelos fabricantes industriais é, tal como seria de esperar face à regulamentação europeia, realizado mediante prescrição médico-veterinária. Assim, e tal como exposto na tabela 8, das 53 respostas válidas (100%), 62,3% (33) afirmam produzir AMs apenas sob prescrição médico-veterinária, 32,1% (17) afirmaram produzir AMs quer sob prescrição médico-veterinária, quer para assegurar as existências (*stock*) da própria fábrica e 1,9% (1) dos fabricantes industriais afirmou produzir apenas para *stock*.

Tabela 8. Frequência absoluta e percentagem sobre a aplicação das condições administrativo-legais para fabrico e cedência de AMs

	Sob Receita		Stock		Ambas		Sem resposta		Total	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
Fabrico AM	33	62,3	1	1,9	17	32,1	2	3,7	53	100

•Origem das PMMs utilizadas no fabrico de AMs

As PMMs utilizadas no fabrico dos AMs são maioritariamente de origem nacional, como mostra a tabela 9. Contudo, e embora 86,1% (62) dos fabricantes afirme recorrer a PMMs

adquiridas em Portugal, 8,3% (6) diz ter recorrido a PMMs nacionais bem como a PMMs adquiridas através de trocas intracomunitárias. Do total de fabricantes inquiridos apenas 2,8% (2) recorrem exclusivamente a PMMs adquiridas através de trocas intracomunitárias.

Tabela 9. Frequência absoluta e percentagem sobre a origem das PMMs que incorporam os AMs fabricados em Portugal

	Nacional		Nacional + Trocas intracomunitárias		Trocias intracomunitárias		NR		Total	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
IN	44	83	6	11,3	2	3,8	1	1,9	53	100
AP	18	94,7	0	0	0	0	0	0	19	100
Total	62	86,1	6	8,3	2	2,8	1	1,4	72	100

Legenda: IN-fabricante industrial; AP-fabricante auto-produtor; NR-Não respondeu

3.1.2. Boas práticas de fabrico

• *Medidas técnico-organizacionais para evitar contaminações cruzadas*

A aplicação de medidas técnico-organizacionais no fabrico de AMs, é essencial para garantir a obtenção de produtos com qualidade e segurança reconhecida para os animais de destino, evitando tanto quanto possível a ocorrência de contaminações cruzadas durante o processo produtivo. Estas medidas não se constituem imprescindíveis a nível dos auto-produtores, tendo em consideração as características da própria produção, que se destina exclusivamente a uma única espécie animal. Pelo exposto, os dados que de seguida se apresentam, recaem apenas sobre a população dos 53 fabricantes industriais.

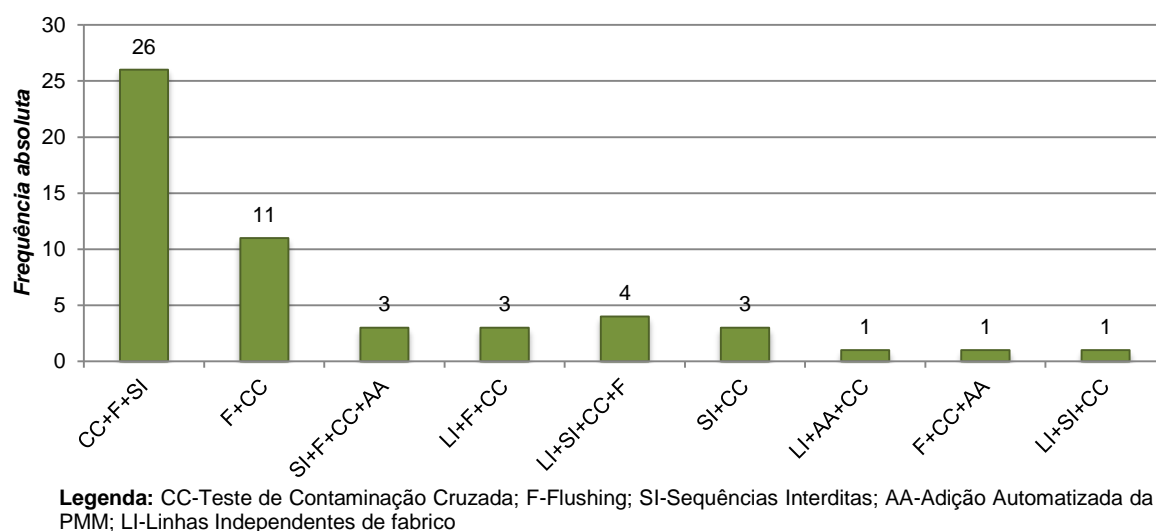
A tabela 10, mostra a frequência de aplicação de diversas medidas técnico-organizacionais, nomeadamente: 100% realiza testes de contaminação cruzada (CC); 90,6% recorre à limpeza de circuitos (*flushing*) entre a produção de diferentes lotes de fabrico; 69,8% procede à adoção de sequências interditas de fabrico. As linhas independentes de fabrico, bem como a adição automatizada das PMMs, obrigam a um investimento tecnológico mais elevado, não estando por isso facilmente acessível à realidade de todos os fabricantes industriais. Assim, estas medidas têm apenas 17% e 9,4% de adesão, respetivamente.

Tabela 10. Frequência absoluta e percentagem de utilização de diversas medidas técnico-organizacionais para evitar e controlar a ocorrência de contaminações cruzadas

	Linhas Independentes		Sequências Interditas		Adição Automática PMM		<i>Flushing</i>		Teste CC	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
Industriais	9	17	37	69,8	5	9,4	48	90,6	53	100

As medidas indicadas são, na maioria dos casos, adotadas de forma combinada de modo a assegurar uma maior eficiência dos procedimentos. Do total dos fabricantes industriais, 49,1% (26) optam por combinar a realização de testes de contaminação cruzada, com *flushing* e sequências interditas, enquanto 20,6% (11) realizam apenas a combinação dos testes de contaminação cruzada e *flushing*. Existem ainda outras combinações às quais os fabricantes recorrem para minimizar este risco de contaminação mas que têm uma menor adesão, as quais se indicam no gráfico 13.

Gráfico 13. Frequência absoluta da utilização das medidas técnico-organizacionais a nível de fabricantes industriais



Dos 48 fabricantes industriais que realizam *flushing*, apenas 2,2% (1) não indicou a frequência de realização desse procedimento, sendo que 83,3% (40) fazem-no sempre no final de cada lote de produção e 14,5% (7) realizam-no segundo outros critérios, como por exemplo: sempre que é produzido um AM, quando se altera a espécie de destino do fabrico, quando não é possível respeitar as sequências interditas ou, ainda, no final da produção de todos os lotes medicados.

Da totalidade dos fabricantes industriais, 60,4% (32) realiza os testes de contaminação cruzada anualmente, enquanto 39,6% (21) afirmam seguir outras periodicidades, designadamente: 61,9% (13) semestralmente, 4,8% (1) quadrimestralmente, 4,8% (1) trimestralmente, 9,5% (2) bimensalmente e 4,8% (1) mensalmente. Esta questão teve 14,2% (3) de abstenção de resposta.

No que aos auto-produtores diz respeito, e uma vez que a sua produção se destina à satisfação exclusiva das suas necessidades, as medidas que garantem as boas práticas de fabrico, passam, essencialmente, pela automatização da incorporação da PMM no alimento composto. Verifica-se contudo que 89,5% (17) destes fabricantes recorrem à incorporação manual, pelo que só 10,5% (2) dos operadores adiciona as PMMs de forma automatizada.

• Implementação do sistema APPCC

A implementação do sistema de APPCC por parte dos fabricantes, para além de uma obrigatoriedade, é também uma ferramenta que conjuntamente com a adoção de boas práticas de fabrico e requisitos de higiene dos alimentos para animais, permite a obtenção de alimentos seguros e de qualidade adequada para animais.

Na tabela 11 apresentam-se os dados referentes à implementação do sistema APPCC, e nomeadamente no que se refere à análise de perigos, determinação de Pontos Críticos de Controlo (PCC), estabelecimento de limites críticos e respetivas medidas corretivas, bem como a adequada monitorização no âmbito do plano de controlo de qualidade. A adição da PMM é assim caracterizada por 61,1% (44) do total de fabricantes enquanto risco, constituindo-se com ponto crítico (PC) no processo de fabrico de AMs. Daqueles, 50% (22) considera-a mesmo como um PCC. Pese embora a sua importância, apenas 25% (18) dos fabricantes, afirma ter definido limites críticos e medidas corretivas, entre as quais, a definição de uma percentagem de erro admissível na adição de PMMs no fabrico de AMs, o controlo das pesagens das PMMs, a verificação e calibração regular das balanças, a avaliação constante de registos de produção, bem como a retirada imediata do mercado de produtos não conformes. Quanto à integração do controlo deste PCC no plano de controlo de qualidade do estabelecimento, apenas 27,8% (20) afirmam contemplá-lo. A garantia do controlo de qualidade passa, também, pelo doseamento da substância ativa, que é realizado por 45,8% (33) dos fabricantes. Este procedimento de doseamento da substância ativa é realizado pelos operadores de acordo com a seguinte frequência: anualmente em 54,5% (18); semestralmente em 21,2% (7); trimestralmente em 6% (2) e quadrimestralmente em 3% (1). 15,3% (5) de inquiridos não indicaram a periodicidade adotada.

Tabela 11. Frequência absoluta e percentagem sobre a aplicação do sistema APPCC e controlo de qualidade, no que respeita à incorporação da PMM no alimento composto durante o processo de fabrico dos AMs

	PC		PCC		Limites Críticos Medidas Corretivas		Controlo de qualidade		Doseamento Sub. ativa		Total	
	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%
IN	32	60,3	14	26,4	12	22,6	13	24,5	26	49,1	53	73,6
AP	12	63,2	8	42,1	6	31,5	7	36,8	7	36,8	19	26,4
Total	44	61,1	22	30,5	18	25	20	27,8	33	45,8	72	100

Legenda: IN-fabricante industrial; AP-fabricante auto-protodutor; PC-ponto crítico; PCC-ponto crítico de controlo; Freq.-frequência

3.1.3. Armazenamento

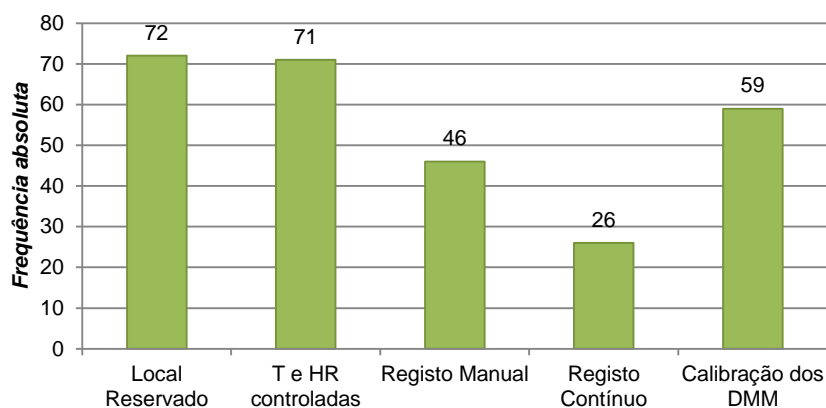
• Instalações e condições de armazenamento

O armazenamento dos AMs deve ser realizado em local segregado, de acesso restrito e devidamente identificado. Estas condições são cumpridas pela totalidade dos fabricantes inquiridos – 100% (72). Também as condições de temperatura e humidade do local de

armazenamento devem ser controladas, o que apenas 1,4% (1) dos fabricantes afirma não cumprir. Para a verificação destas condições são necessárias as devidas medições, as quais podem ser realizadas manualmente ou digitalmente, através de dispositivos que registem a temperatura e humidade dos locais de armazenamento. Deve ainda ser considerada a conservação dos respetivos registos. Assim, 63,9% (46) dos fabricantes recorre ao registo manual, enquanto 36,1% (6) recorre ao registo contínuo mediante utilização de termohigrómetros digitais e descarregando periodicamente os dados para um suporte informático. A calibração regular dos dispositivos de medição e medida (DMM) é um dos requisitos essenciais para a correta aferição das condições de medida preconizadas, pese embora 18% (13) dos fabricantes afirmem não cumprir com este requisito.

O gráfico 14 resume as respostas obtidas acerca das condições de armazenamento.

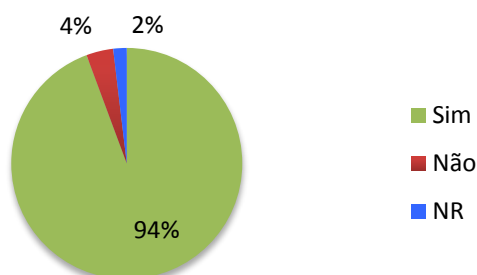
Gráfico 14. Frequência absoluta sobre as condições de armazenamento dos AMs nos fabricantes em Portugal



- **Princípio First expired-First Out (FEFO)**

Por forma a assegurar o cumprimento do prazo de validade dos produtos produzidos e a colocar em circulação, deve ser considerada uma metodologia de armazenamento que aplique o princípio *FEFO* nos fabricantes industriais, segundo o qual, a ordem de expedição deve considerar a validade dos produtos. O inquérito realizado aos referidos fabricantes permitiu inferir que o princípio *FEFO* é aplicado por 94,3% (50) dos inquiridos, como mostra o gráfico 15.

Gráfico 15. Percentagem de aplicação do princípio *FEFO* pelos industriais



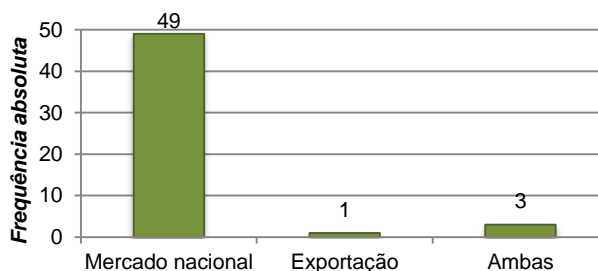
Este princípio não se aplica aos fabricantes auto-produtores, uma vez que a sua produção destina-se à satisfação imediata e exclusiva das suas necessidades, não procedendo portanto à colocação no mercado dos alimentos produzidos. Contudo, o armazenamento dos AMs nestes fabricantes deve ser efetuado de forma segregada dos restantes alimentos para animais bem como de outros produtos (ex.: produtos de limpeza). Este requisito constatou-se ser cumprido por 100% (19) dos fabricantes auto-produtores.

3.1.4. Colocação no mercado e rotulagem

A produção de AMs por parte dos fabricantes industriais, destina-se a efeitos de comercialização sendo que, independentemente da cedência a nível nacional ao utilizador final, a distribuidores de AMs devidamente aprovados, ou mesmo para efeitos de exportação, há que assegurar a correta rotulagem dos produtos.

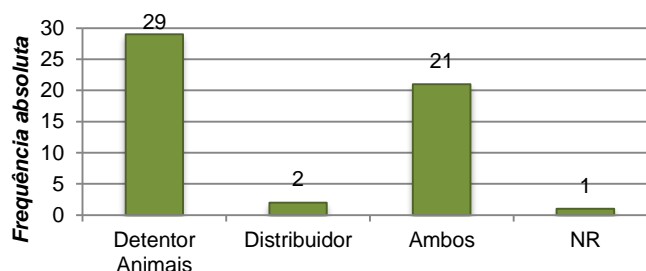
O gráfico 16 evidencia que a grande maioria dos operadores - 92,5% (49) - destinam os AMs fabricados em Portugal, exclusivamente, ao mercado nacional. Contudo, 5,6% (3) dos industriais destinam a sua produção simultaneamente à exportação, sendo que 1,9% (1) o faz de forma exclusiva.

Gráfico 16. Frequência absoluta sobre o destino comercial dos AMs fabricados a nível nacional



A venda dos AMs, em 54,7% (29), é efetuada diretamente ao detentor dos animais. Contudo, também se verifica que 39,6% (21) dos fabricantes industriais destinam as suas vendas tanto ao detentor dos animais, como a distribuidores autorizados para o efeito, como ilustra o gráfico 17.

Gráfico 17. Frequência absoluta sobre o destino da colocação no mercado dos AMs fabricados em Portugal



Um dos requisitos que precede a colocação no mercado dos AMs é a rotulagem dos mesmos. Esta deve respeitar os requisitos gerais e específicos de rotulagem dos alimentos compostos dispostos pelo Regulamento (CE) nº 767/2009, bem como os requisitos específicos dos AMs contemplados pelas disposições do Decreto-lei nº151/2005, garantindo uma adequada informação ao comprador, preencher objetivos de aplicação das disposições regulamentares, da rastreabilidade e do controlo, para além de assegurar a concorrência leal e o funcionamento regular do mercado. As disposições de rotulagem podem ser contempladas num rótulo único ou num rótulo composto, desde que se satisfaçam os requisitos supramencionados. Assim, apurou-se que 58,5% (31) dos fabricantes industriais utilizam um rótulo único e 35,8% (19) dos fabricantes industriais recorrem ao rótulo composto, sendo ainda que 5,7% (3) afirmaram recorrer aos dois métodos de rotulagem.

3.1.5. Conservação de registos

A conservação de registos tais como, duplicados das prescrições médico-veterinárias e toda a documentação que permita a identificação e rastreabilidade das PMMs e demais ingredientes utilizados no fabrico dos AMs, é um requisito legal para os respetivos fabricantes, por forma a garantir a desejada segurança da cadeia alimentar.

Segundo as respostas havidas (tabela 12), 96,2% (51) dos fabricantes industriais conservam registos relativos à rastreabilidade das PMMs, bem como os duplicados das receitas médico-veterinárias. O prazo de conservação dos registos assinalados varia entre 5 anos em 84,9% (45) dos inquiridos e 5 a 10 anos em 11,3% (6). Dos inquiridos, 3,8% (2) assumem não conservar este tipo de registos. Já no que respeita aos fabricantes auto-produtores, a situação é mais variável e pode ser descrita segundo:

- 21,1% (4) dos médicos veterinários responsáveis pela exploração não conservam as prescrições médico-veterinárias pelo prazo legalmente estabelecido [tendo-se constatado 21,1% (4) de abstenção de resposta]; 26,3% (5) dos detentores dos animais também não o faz [tendo-se verificado 10,5% (2) de abstenção de resposta];
- 26,3% (5) dos auto-produtores, afirmam não conservar os registos relativos à rastreabilidade [tendo existido 15,8% (3) de abstenção de resposta].

Tabela 12. Frequência absoluta e percentagem sobre o cumprimento dos requisitos de conservação dos registos relativos às receitas médico-veterinárias e à rastreabilidade das PMMs incorporadas nos AMs

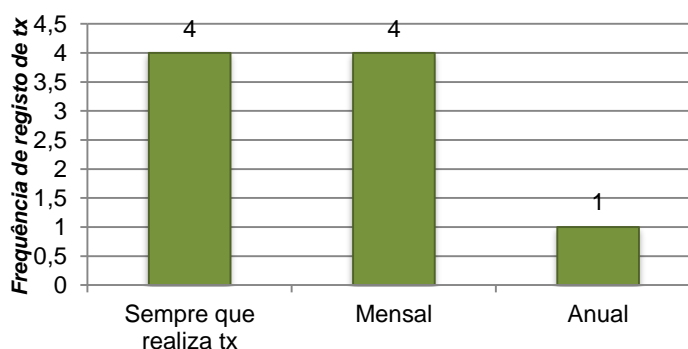
	Receita				Rastreabilidade PMM	
	MV		DA			
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
IN	51	96,2%	na	na	51	96,2
AP	11	57,8%	12	63,2%	11	57,9%

Legenda: IN-fabricante industrial; AP-fabricante auto-produtor; MV-médico veterinário; DA-Detentor dos animais; na-não aplicável

No que se refere à questão sobre a conservação daqueles registos na exploração, a resposta foi praticamente unânime em 98,6% (71) dos casos, havendo apenas 1,4% (1) dos auto-produtor que afirma não o fazer.

Quanto ao registo dos tratamentos realizados no Livro de Registo de Medicamentos, obrigatoriedade que no âmbito dos fabricantes de AMs é exclusividade dos auto-produtores, 52,6% (10) dos mesmos afirmam fazê-lo, enquanto 47,4% (9) não o fazem, constatando-se 5,3% (1) de inquiridos que não responderam. A frequência da inscrição destes registos varia, como se pode verificar no gráfico 18, nomeadamente: 21,1% (4) sempre que realiza um tratamento, 21,1% (4) mensalmente e 5,3% anualmente.

Gráfico 18. Frequência absoluta do registo de tratamentos (tx) na exploração a nível dos auto-produtores



3.2. Resultados dos inquéritos realizados às explorações

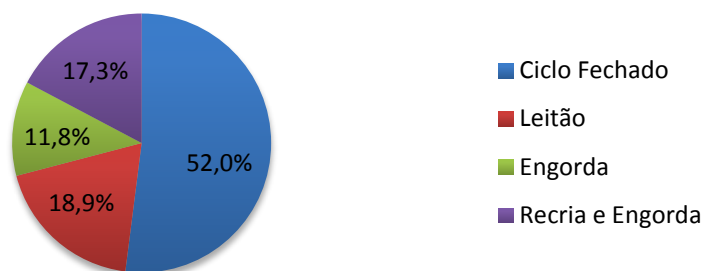
Destes inquéritos foram obtidas 63 respostas, representando 31,5% da amostragem inicial. O total de explorações suinícolas inquiridas contempla, assim, as 63 explorações da região LVT e os 19 fabricantes auto-produtores, uma vez que estes veem o seu âmbito de aplicação mais alargado não se cingindo ao fabrico de AMs e sendo também da sua responsabilidade a utilização dos mesmos. Assim considera-se um total de 82 explorações inquiridas.

3.2.1. Caracterização da Exploração

• Sistema de produção e respetivo efetivo

Todas as explorações recorrem ao sistema de produção intensivo – 100% (82). Tal como mostra o gráfico 19, 52% (44) são explorações em ciclo fechado; 18,9% (16) produzem exclusivamente leitão; 11,8% (10) fazem apenas a fase de engorda; 17,3% (12) dedicam-se às fases de recria e engorda.

Gráfico 19. Percentagem dos diferentes tipos de sistemas de produção das explorações inquiridas



A classificação das explorações inquiridas, de acordo com a nomenclatura adotada pelo sistema SIRO da DGAV, em função das classes do seu efetivo e sistema de produção praticado, encontra-se descrita na tabela 13.

Tabela 13. Classificação e número de explorações de acordo com o seu efetivo, segundo a nomenclatura do programa SIRO da região LVT da DGAV

	IC	IP	FC	FP	RE	NR	TOTAL
AP	18	-	-	-	-	1	19
Explorações	18	11	4	2	20	8	63
Total	36	12	4	1	20	28	82

Legenda: IC-Industrial ciclo completo (efetivo reprodutor >20); IP-Industrial de cria (efetivo reprodutor >20 e leitões >0); FC-Familiar ciclo completo (efetivo reprodutor >3 e <21); FP-Familiar de cria (efetivo reprodutor >3 e <21 e leitões >0); RE (efetivo engorda >150); NR-Não responderam; AP-fabricante auto-produtor

• Destino da produção das suiniculturas inquiridas

Das explorações inquiridas, verificou-se que 86,6% (71) têm matadouros compradores como destino, enquanto que 8,5% (7) enviam a sua produção para matadouros prestadores de serviços. Neste último caso, consideraram-se diversos destinos para os animais abatidos, nomeadamente: 2,4% (2) para o pequeno comércio; 1,2% (1) para auto-consumo e/ou pequeno comércio; 3,7% (3) para abastecimento de grandes superfícies e 1,2% (1) para auto-consumo, talho próprio e/ou para o pequeno comércio.

Não responderam a esta questão 4,9% (4) das explorações inquiridas.

• Medidas de biossegurança das explorações

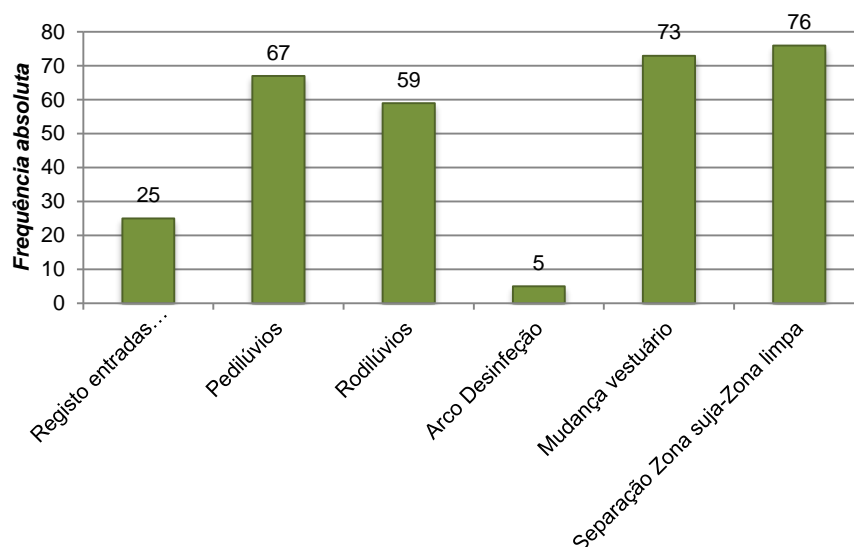
O garante das normas relativas à saúde e bem-estar animal, bem como prevenção e controlo de doenças infecciosas, só é possível mediante a adoção concomitante de medidas de biossegurança adequadas à realidade da produção pecuária em causa.

Das respostas às questões relevantes nesta matéria no inquérito submetido que contemplaram a totalidade das explorações inquiridas [100% (82)], há que considerar as seguintes situações:

- 30,5% (25) afirmam ter livro de registo de entrada de pessoas e veículos;
- 81,7% (67) detém pedilúvios;
- 72% (59) preveem igualmente rodilúvios;
- 92,7% (76) garante a separação entre a zona suja e a zona limpa da exploração;
- 6,1% (5) possuem arco de desinfecção;
- 89% (73) procede à mudança de vestuário antes da entrada na exploração.

O gráfico 20 ilustra esta distribuição segundo as diversas medidas de biossegurança implementadas nas explorações objeto do presente estudo.

Gráfico 20. Frequência absoluta sobre a aplicação de medidas de biossegurança a nível das explorações



O controlo de pragas é assegurado por todas as explorações [100% (82)]. Contudo os métodos adotados variam segundo:

Controlo de insetos

- 43,9% (36) recorrem a inseticidas;
- 48,8% (40) recorrem a redes mosquiteiras;
- 4,9% (4) recorrem a insetocutores;
- 2,4% (2) recorrem a fitas adesivas.

Controlo de roedores

- 20,7% (17) recorrem a uma empresa especializada para o efeito;
- 76,8% (63) realizam elas próprias este controlo;
- 2,4% (2) não responderam.

A entrada e saída de novos animais deve também contemplar medidas de biossegurança.

Assim e relativamente aos procedimentos adotados, é permitida a seguinte avaliação:

- 36,6% (30) realizam limpeza, desinfecção e desinsetização; 61% (50) fazem limpeza e desinfecção das instalações; 1,2% (1) das explorações afirmam realizar apenas limpeza

e 1,2% (1) afirma não realizar nenhum destes procedimentos aquando da entrada ou saída de animais.

- [100% (82)] recorrem ao vazio sanitário das instalações após saída dos animais para abate e antes da entrada de novo animais, o qual é realizado durante 5 a 7 dias, em 51,2% (42) das explorações, contudo em 31,7% (26) destas este período é inferior a 5 dias e, em 7,3% (6) é superior a 7 dias, sendo que o período máximo de vazio sanitário realizado pelas explorações inquiridas é de 30 dias. A taxa de ausência de resposta a esta questão foi de 9,8% (8).
- 79,3% (65) põe em prática um sistema *all in-all out*, pese embora 20,7% (17) tenham afirmado não o fazer.

De acordo com a classificação do programa *Biocheck* da Universidade de Ghent, foram atribuídos scores de biossegurança a cada exploração avaliada, com base numa ponderação calculada para cada parâmetro contemplado no inquérito, tal como consta da tabela 14 (Universidade de Ghent, 2014).

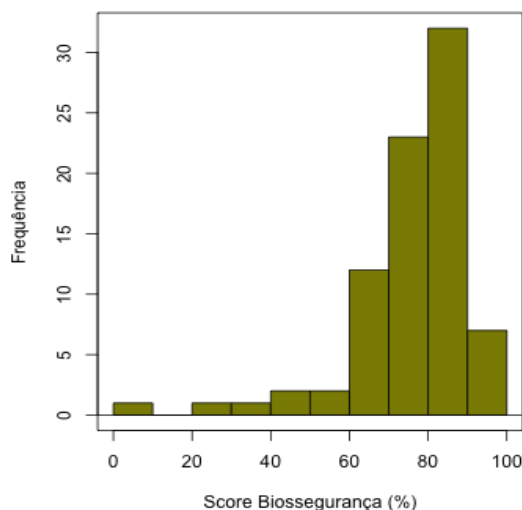
Tabela 14. Ponderação (%) atribuída aos parâmetros de biossegurança das explorações inquiridas (adaptado de Universidade de Ghent, 2014)

Biossegurança das Explorações		Ponderação
Registo de entradas (pessoas/veículos)		4%
Pedilúvios	6%	14%
Rodilúvios	6%	
Arco de Desinfecção	2%	
Mudança de vestuário previamente à entrada na exploração		10%
Separação entre zona limpa e zona suja		10%
Controlo pragas:		
• Insetos	7%	14%
• Roedores	7%	
Saída e entrada de novos animais realiza:		
• Limpeza		4%
• Limpeza e desinfecção		12%
• Limpeza, desinfecção e desinsetização		16%
Vazio Sanitário:		16%
• Na Recria	5%	
• Na Engorda	5%	
VS durante:		
<5 dias	1%	
≥5 e ≤7 dias	2%	
>7 dias	3%	
Aplicação de sistema <i>All in – All out</i>		16%

Tendo por base a ponderação supramencionada, verifica-se que a grande maioria das explorações inquiridas se encontra com níveis de biossegurança elevados (entre os 80 e 90%), embora existam algumas explorações com níveis relativamente baixos de

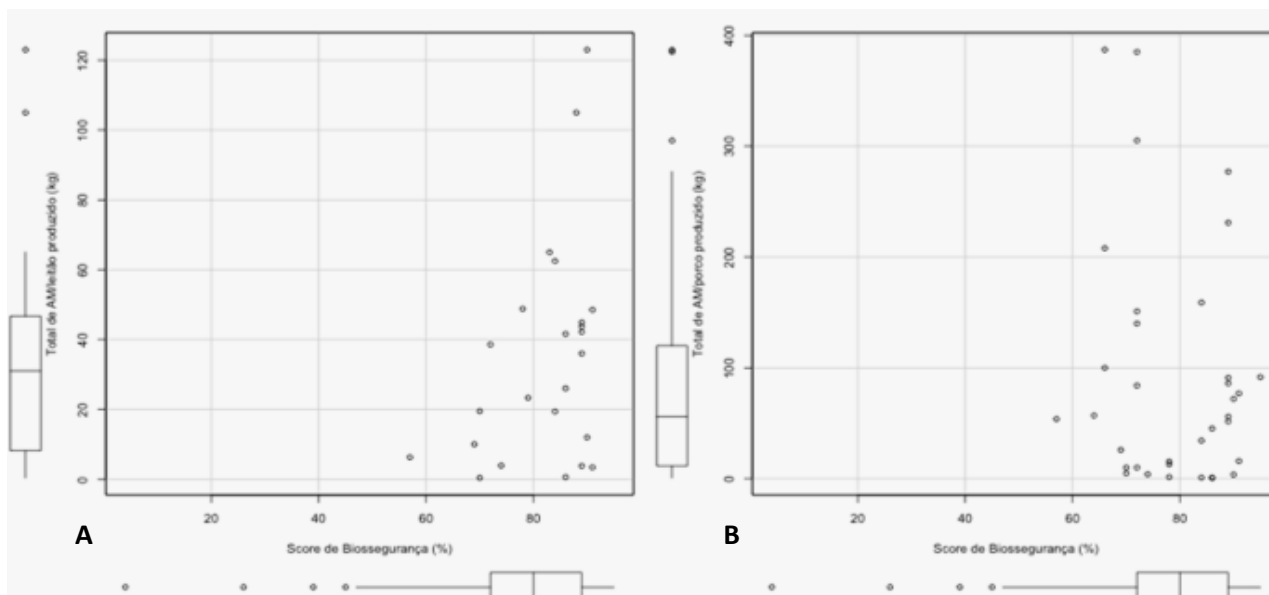
biossegurança. O gráfico 21, mostra a realidade dos *scores* de biossegurança atribuídos às explorações inquiridas.

Gráfico 21. *Scores* de Biossegurança (%) atribuídos às 82 explorações inquiridas



No entanto, a análise comparativa destes *scores*, a nível das explorações, e a quantidade de AM consumido por cada porco produzido nessas explorações, não permitiu encontrar uma correlação direta, como se verifica no gráfico 35.

Gráfico 22. Relação entre os *scores* de biossegurança das explorações e a respetiva quantidade de AM consumida (kg) por animal produzido na recria (A) e na engorda (B)



3.2.2. Aquisição de AMs

Esta secção aplica-se apenas às 63 explorações objeto de inquérito, uma vez que os fabricantes auto-produtores produzem os AMs consumidos pelos seus animais.

- **Fornecedor de AMs**

Das explorações suinícolas inquiridas, 80,3% (49) recorrem a um fabricante nacional para aquisição dos AMs consumidos, 8,2% (5) a distribuidor autorizado e 11,5% (7) a fabricantes e/ou distribuidores, sendo que 3,3% (2) não responderam.

- **Forma de aquisição e apresentação de AMs**

A aquisição de AMs é, tal como se esperava, efetuada por todo o universo das explorações inquiridas [100% (63)] mediante prescrição médico-veterinária.

A apresentação dos AMs adquiridos são fornecidos em 49,3% (31) dos casos quer em sacos, quer a granel; 33,3% (21) das explorações adquirem-nos exclusivamente a granel; enquanto que 12,6% (8) referiram unicamente a forma ensacada. No entanto, 4,8% (3) das explorações inquiridas não responderam a esta questão.

- **Entrada e descarregamento de AMs**

A entrada dos AMs nas explorações, faz-se em 82,5% (52) pela zona suja e em 6,3% (4) das explorações pela zona limpa, sendo que 11,1% (7) não responderam. Mais se refere que 98,1% (62) das explorações que adquirem AMs a granel, procedem à limpeza do silo antes da entrada de novos alimentos, sendo que os restantes 1,9% (1) não o fazem.

3.2.3. Armazenamento

Da totalidade das explorações inquiridas [100% (63)], 25,4% (16) não responderam às questões relativas às condições de armazenamento de AMs. Contudo, 52,4% (33) referem não manter os AMs armazenados juntamente com outros alimentos compostos, enquanto 22,2% (14) não têm em consideração este requisito. Já relativamente ao armazenamento segregado dos AMs de outros produtos, e nomeadamente de produtos químicos, 66,6% (42) mencionam cumprir com estas boas práticas, em detrimento dos restantes 8% (5).

3.2.4. Utilização de antimicrobianos veiculados no AM

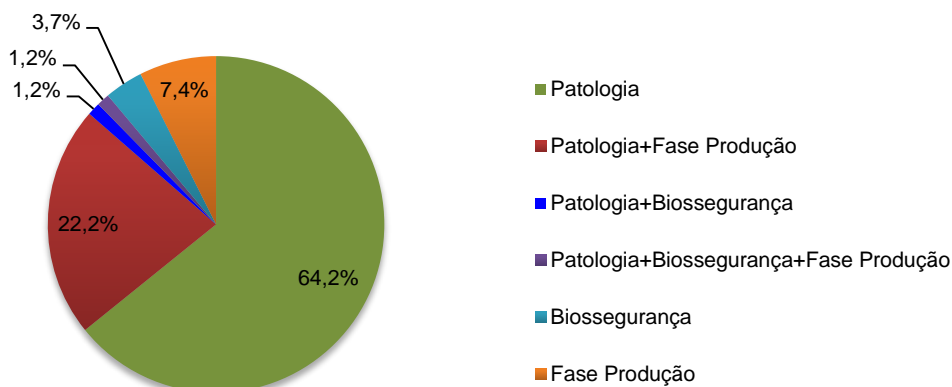
A utilização de antimicrobianos pode decorrer de diversos fatores com a consequente escolha da substância ativa mais adequada, bem como a necessidade de implementar protocolos quer profiláticos, quer terapêuticos a nível da exploração em causa. Esta questão contemplou a totalidade das explorações e fabricantes auto-produtores [100% (82)] alvo do presente estudo.

- **Motivos que preconizam a utilização de antimicrobianos**

Das respostas obtidas, a determinação da necessidade de utilização de antimicrobianos a administrar através de AM foi condicionada em 63,4% (52) unicamente decorrente da presença de sintomatologia indicativa de doença em vários animais, pese embora 21,9% (18) corrobore este motivo associado à fase de produção em que o animal se encontra, independentemente da presença de afeções na exploração. Mais se refere que 7,3% (6) tem como único motivo a fase de produção em que os animais se encontram, 3,7% (3) considera exclusivamente as condições de biossegurança da exploração, 1,2% (1) recorre à

administração de antimicrobianos veiculados no AM quando surge sintomatologia indicativa de doença que o justifique considerando igualmente condições de biossegurança da exploração e 1,2% (1) considera simultaneamente todos os aspetos anteriormente referidos, como se verifica no gráfico 23.

Gráfico 23. Percentagem relativa ao motivo que preconiza a utilização de antibióticos no AM a nível das explorações



• Critérios para a escolha do antimicrobiano

Com base na média das respostas obtidas, a escolha do antimicrobiano a utilizar nos AMs recai sobre diversos critérios sendo que o considerado mais importante é o intervalo de segurança da PMM (4,48), seguindo-se o seu espectro de atividade (4,44) e a experiência de utilização do antibiótico em causa pelo médico veterinário (4,15). Os dois aspetos considerados menos importantes são o custo do antimicrobiano (3,67) e os resultados de análises prévias (3,58), como se pode verificar na tabela 15.

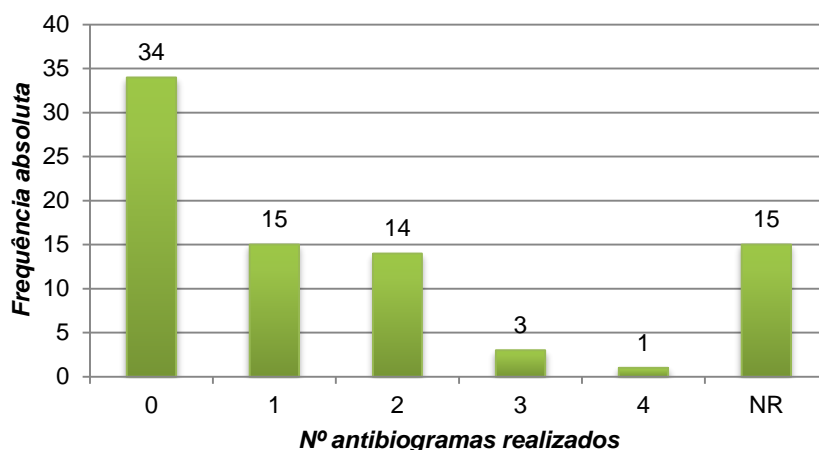
Tabela 15. Média da importância relativa dos critérios para a escolha do antimicrobiano a veicular no AM a nível das explorações

Critérios de escolha do antimicrobiano a veicular no AM	Média
Experiência de recurso a determinado antimicrobiano para a doença em causa	4,15
Custo do antimicrobiano	3,67
Espectro de atividade do antimicrobiano	4,44
Duração do tratamento	4,02
Intervalo de segurança	4,48
Farmacocinética e farmacodinâmica	3,96
Aprovação do antimicrobiano para a doença em causa	3,86
Resultados de análises prévias (ex.: antibiogramas)	3,58

Legenda: 1-nada importante a 5-muito importante

A corroborar estes dados, podemos verificar no gráfico 24, que 41,5% (34) das explorações afirmam não ter realizado nenhum antibiograma no ano 2012, 18,3% (15) realizaram 1 antibiograma, 17,1% (14) realizaram 2 antibiogramas, 3,6% (3) realizaram 3 antibiogramas e 1,2% (1) realizaram 4 antibiogramas, sendo que 18,3% (15) não responderam.

Gráfico 24. Frequência absoluta de realização ou pedido de realização de antibiogramas pelos veterinários nas explorações no ano de 2012



- **Protocolos profiláticos, metafiláticos e/ou terapêuticos e intervalo de segurança**

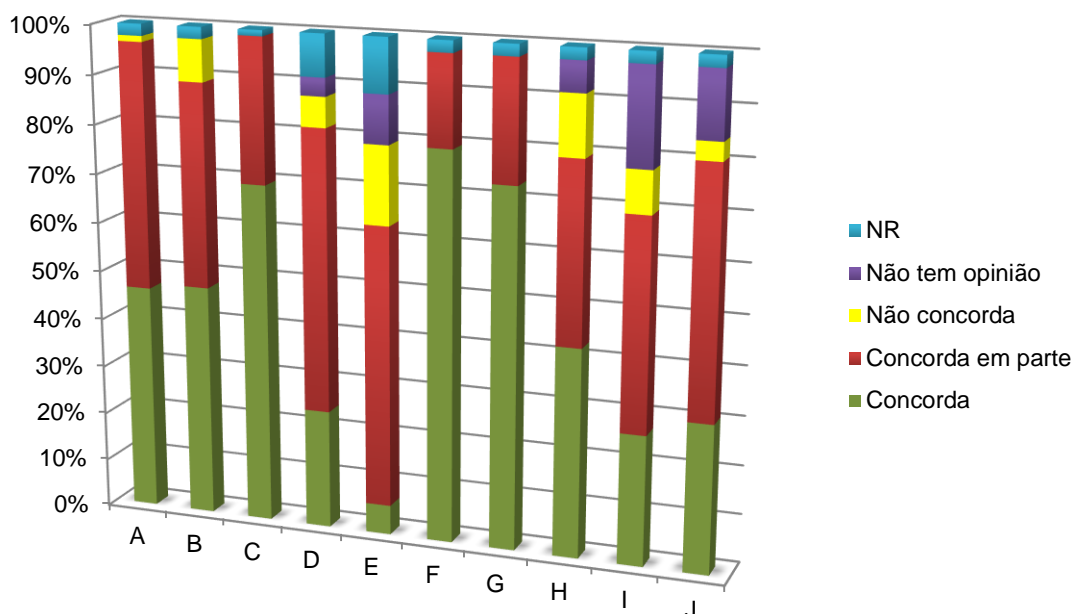
Salienta-se que 78,0% (64) dos inquiridos afirma dispor de protocolos profiláticos e metafiláticos para a utilização de antibióticos na exploração, enquanto 22,0% (18) afirmam não recorrer a estes protocolos. Os protocolos terapêuticos estão estabelecidos em 69,5% (57) das explorações, não existindo em 30,5% (25) das mesmas.

Corroborando mais uma vez os dados relativos aos critérios de seleção dos antibióticos a utilizar, todas as explorações afirmam ter atenção ao intervalo de segurança previsto para os antimicrobianos utilizados, garantindo o seu cumprimento, mediante registos e identificação dos animais em tratamento, bem como a utilização limitada daquelas substâncias perto da idade do abate.

3.2.5. Consequências da utilização de AMs

A utilização de antimicrobianos e outras substâncias veiculadas no alimento pode ter diversas consequências, tendo a totalidade das explorações [100% (82)] alvo do presente estudo sido questionadas quanto a esta temática. Os resultados globais estão apresentados no gráfico 25.

Gráfico 25. Frequência relativa (%) das respostas às questões sobre as consequências de utilização de antibióticos no AM



Legenda: A-A utilização de AM é imprescindível na produção pecuária; B-A utilização profilática/metafíllica de antibióticos veiculados como AM pode aumentar a eficiência produtiva da exploração; C-Boas práticas de higiene e manejo pode reduzir a necessidade de utilização de antibióticos veiculados como AM; D-A utilização de antibióticos veiculados como AM pode influenciar o aparecimento de resíduos nos géneros alimentícios; E-Os resíduos de antimicrobianos nas carnes não são uma consequência da utilização de AM mas sim de antibióticos por via injetável; F-O cumprimento do intervalo de segurança dos AM é essencial para evitar o aparecimento de resíduos nas carnes; G-É importante cumprir as indicações de administração dos AM; H-Resíduos de antimicrobianos podem conduzir ao aparecimento de antibiorresistências no Homem; I-Utilização de AM pode gerar resíduos de antibióticos nas várias matrizes ambientais; J-Gestão ambiental de resíduos líquidos ou sólidos é importante para a prevenção do aparecimento de antibiorresistências.

Das respostas obtidas, verifica-se assim que a concordância relativamente às consequências que podem advir da utilização de antimicrobianos pode ser descrita segundo:

- 24,4% considera que a utilização de antimicrobianos pode influenciar o aparecimento de resíduos nos géneros alimentícios produzidos;
- 6,1% concorda com o facto destes resíduos não terem origem na administração dos antimicrobianos veiculados como AM mas sim por via injetável;
- 79,3% admite a necessidade do cumprimento do intervalo de segurança para evitar o aparecimento de resíduos nos géneros alimentícios;
- 73,2% reconhece a importância do cumprimento das indicações de administração dos antibióticos;
- 42,7% concorda com a existência de uma relação entre a presença de resíduos nas carnes e o aparecimento de resistências antimicrobianas no Homem;
- 26,8% identifica uma relação entre esta utilização e a presença de resíduos no ambiente;
- 30,5% dos inquiridos reconhece a importância da gestão ambiental dos resíduos sólidos e líquidos para a prevenção do aparecimento de antibiorresistências.

No entanto, 46,3% considera que a utilização de AMs é imprescindível na produção pecuária e 47,5% considera que a utilização profilática e/ou metafilática destas substâncias poder aumentar a eficiência produtiva da exploração. Contudo a introdução de boas práticas de higiene e manejo é considerada por 69,5% como uma possibilidade para a redução da necessidade do recurso aos antimicrobianos.

3.2.6. Conservação de Registos

No que à conservação de registos diz respeito, e tendo em consideração a sua importância na saúde e bem-estar animal e consequente salvaguarda da saúde pública, da totalidade das explorações [100% (63)], as prescrições inerentes à aquisição dos AMs, são conservadas por 69,8% (44) dos médicos veterinários por 5 anos e por um período de tempo inferior em 27% (17) dos casos. Relativamente aos detentores dos animais, 77,7% (49) conservam as prescrições médico-veterinárias durante 5 anos e 19,1% (12) por um período inferior. Estes documentos encontram-se disponíveis em 79,4% (50) das explorações inquiridas, o que não se verifica nas restantes 17,4% (11).

Os tratamentos efetuados na exploração são registados no Livro de Registo do Medicamento em 73% (46) das explorações inquiridas, enquanto nas restantes 23,8% (15) este procedimento não se verifica. Quando aplicável, o registo é efetuado sempre que se realiza um tratamento em 41,3% (19) dos casos e mensalmente nos restantes 58,7% (27).

Há que considerar uma abstenção de resposta de 3,2% (2).

3.3. Resultados relativos à caracterização qualitativa e quantitativa do consumo de antibióticos veiculados no AM

Os resultados que de seguida se apresentam correspondem à avaliação dos inquéritos efetuados a toda a população alvo, nomeadamente fabricantes de AMs e explorações.

Tendo em consideração que o fabrico de AMs é realizado de acordo com a espécie e fase de produção dos animais de destino, encontram-se autorizadas a nível nacional PMMs específicas que veiculam substâncias ativas a incorporar os AMs.

Na tabela 16, que se reporta exclusivamente ao ano de 2012, é evidenciada a quantidade de PMMs utilizadas no fabrico industrial de AMs em Portugal destinados aos animais de produção, em função da classe de antibióticos presentes, bem como a respetiva quantidade de substância ativa incorporada.

Tabela 16. Quantidade (kg) de PMMs utilizadas no fabrico de AMs para animais de produção e respetivas substâncias ativas utilizadas (kg), por classe de antibióticos

	β -lactâmicos	Aminoglicosídeos	Fenicolis	Lincosamidas	Macrólidos	Polimixinas	Pleuromutilinas	Sulfamidas	Pirimidinas	Tetraciclinas	Total
PMM (kg)	102648,2	18110,7	9204,4	12325,2	76584,1	196272,9	64792,7	24790,4	24630,4	268006,3	797365,3
Substância Ativa (kg)	8021,5	1387,4	374,4	463,4	9535,4	7521,6	6308,4	7371,2	1586,1	22326,1	64895,5

Verifica-se assim, que as substâncias mais utilizadas no fabrico de AMs para os animais de produção incluem-se na classe das tetraciclinas, seguindo-se a classe dos macrólidos e dos β -lactâmicos.

A utilização destas substâncias ativas subdivide-se, logicamente, quer por espécie animal, quer por fase de produção para cada espécie visada, pelo que a tabela 17, evidencia as quantidades de antibióticos que foram utilizadas no ano 2012 sob a forma de AM produzido a nível nacional, para cada espécie animal e respetivas fases de produção consideradas.

Tabela 17. Quantidade (kg) de substâncias ativas utilizadas no fabrico nacional de AMs durante o ano 2012 pelos fabricantes industriais, por classe de antibióticos, espécie animal e respetivas fases de produção

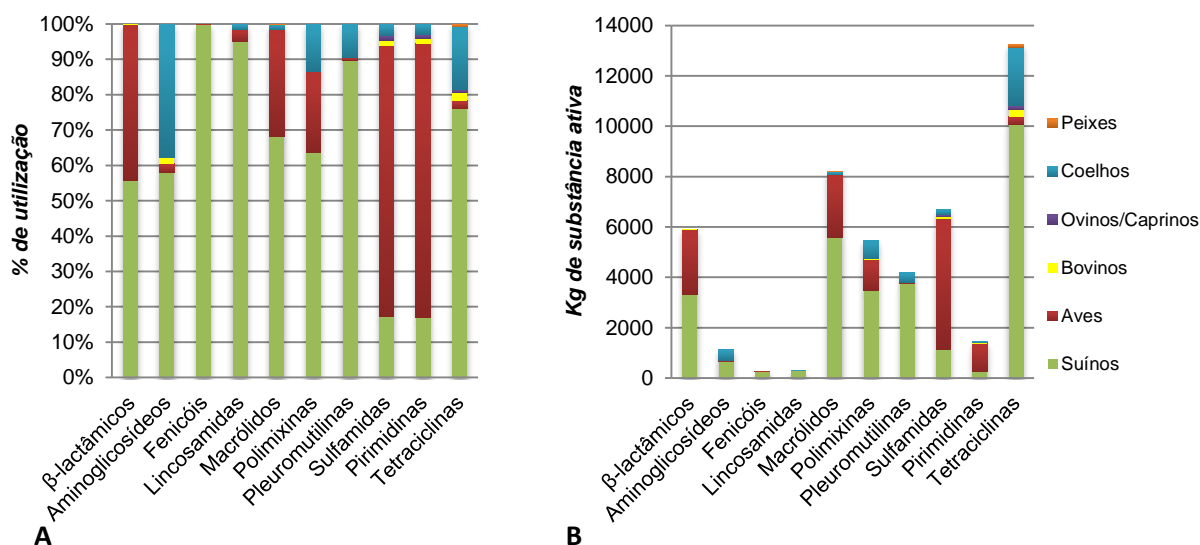
	β -lactâmicos	Aminoglicosídeos	Fenicóis	Lincosamidas	Macrólidos	Polimixinas	Pleuromutilinas	Sulfamidas	Pirimidinas	Tetraciclínas	Total
Suínos	3300,2	666,8	266,6	298,5	5598,1	3480,0	3764,3	1149,9	247,2	10075,5	28847,1
Iniciação	1580,4	386,8	21,6	24,2	169,0	1005,1	100,3	23,3	5,0	507,3	3823,0
Recria	810,2	200,9	117,4	20,0	685,2	2121,3	764,5	73,9	16,2	1985,5	6795,1
Crescimento	37,9	18,6	107,4	13,3	1455,0	31,9	643,3	19,6	0,7	1350,0	3677,7
Engorda	168,2	39,7	12,8	129,7	2786,5	275,2	1840,9	-	-	2919,2	8172,2
Acabamento	3,2	-	0,1	3,9	224,1	0,3	177,1	-	-	46,1	454,8
Fut. Reprodutoras	0,7	-	-	-	1,5	-	5,2	-	-	21,0	28,4
Gestação/Lactação	699,6	20,8	7,3	107,4	276,8	46,2	233,0	1033,1	225,3	3246,4	5895,9
Aves	2611,2	27,8	0,1	10,2	2468,3	1233,2	32,6	5152,0	1127,0	305,2	12967,6
Pintos Iniciação	444,3	-	-	-	52,0	166,6	-	-	-	30,5	693,4
Pintos Crescimento	958,3	2,3	0,1	0,4	1545,8	425,4	-	-	-	18,0	2950,3
Frangos Acabamento	74,6	18,0	-	8,8	134,3	51,6	-	5152,0	1127,0	4,8	6571,1
Frangos Retirada	-	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-	2,0
Frangas Recria	8,2	-	-	-	23,6	2,3	-	-	-	2,2	36,3
Galinhas Poedeiras	14,2	0,7	-	0,7	50,1	85,0	6,0	-	-	0,4	157,1
Galinhas Reprodutoras	52,1	-	-	-	21,3	63,1	26,6	-	-	189,6	352,7
Perus Iniciação	348,3	-	-	-	204,9	139,3	-	-	-	-	692,5
Perus Crescimento	555,2	-	-	-	431,3	243,8	-	-	-	-	1230,3
Perus Engorda	86,3	-	-	-	0,7	23,4	-	-	-	3,0	113,4
Perus Retirada	63,3	-	-	-	-	13,8	-	-	-	-	77,1
Patos	-	5,1	-	-	-	-	-	-	-	-	5,1
Outros (Codornizes, Faisões, etc.)	6,4	1,7	-	0,3	2,3	18,9	-	-	-	56,7	86,3
Bovinos	17,4	19,5	-	-	2,1	10	-	100,7	20,2	302,3	472,2
Vitelos aleitamento	-	-	-	-	-	2,4	-	24,4	5,0	66,4	98,2
Vitelos Cria	-	-	-	-	-	-	-	55,2	11,0	78,6	144,8
Novilhos Recria	15,6	-	-	-	1,3	3,1	-	15,6	3,1	40,0	78,7
Novilhos Cresc./Eng.	1,8	19,5	-	-	0,8	2,4	-	-	-	32,1	56,6
Novilhos Eng./Acab.	-	-	-	-	-	0,4	-	5,5	1,1	84,1	91,1
Vacas Leiteiras	-	-	-	-	-	1,7	-	-	-	1,1	2,8
Ovinos/Caprinos	-	-	-	-	0,2	-	-	87,2	19,0	117,8	224,2
Leite	-	-	-	-	-	-	-	11,7	2,6	1,9	16,2
Carne	-	-	-	-	0,2	-	-	75,5	16,4	115,9	208,0
Coelhos	-	433,3	-	5,1	122,3	730,5	396,2	211,8	42,4	2345,0	4286,6
Peixes	-	-	-	-	4,1	-	-	-	-	105,4	109,5

Nota: os totais apresentados na tabela 16, contemplam os dados fornecidos por mais quatro fabricantes industriais do que os que são apresentados na tabela 17, uma vez que estes 4 industriais forneceram os seus dados em bruto não os distribuindo, como solicitado, por espécie animal e respetivas fases de produção.

Da avaliação da tabela, constata-se que as fases de produção em avicultura que mais recorrem ao uso de antibióticos através de AMs, são os pintos em crescimento e os frangos em acabamento, sendo que as substâncias ativas mais utilizadas correspondem às classes das sulfamidas, dos β -lactâmicos e dos macrólidos. Em bovinicultura recorre-se,

essencialmente, a tetraciclina e sulfamidas em vitelos em fase de cria. Nos ovinos e caprinos salienta-se a utilização de tetraciclina em animais com aptidão para a produção de carne. A cunicultura recorre sobretudo a antibióticos da classe das tetraciclina e polimixinas. Os AMs destinados a peixes de aquicultura recorrem, preferencialmente, ao uso de tetraciclina. No gráfico 26 apresenta-se esta variação da utilização entre as distintas espécies animais.

Gráfico 26. A – Frequência relativa (%) da utilização das diversas classes de antibióticos utilizadas no fabrico nacional de AM em 2012, em função da espécie animal de destino; B - Consumo absoluto (kg) em 2012, das diversas classes de antibióticos veiculados no AM, por espécie animal de destino



Tendo em consideração o principal objetivo e âmbito de aplicação do presente estudo, no que se refere à produção de AMs para a suinicultura em Portugal, complementarmente aos dados expostos na tabela 17, e reportando exclusivamente ao ano de 2012, são apresentadas as quantidades de antibióticos utilizadas pelos fabricantes auto-produtores deste setor no fabrico de AMs, por classe de substância ativa, tal como mostra a tabela 18.

Tabela 18. Quantidade (kg) de substâncias ativas utilizadas no fabrico nacional em 2012 de AMs destinados à espécie suína, por classe de antibióticos e em função das fases de produção consideradas

	β -lactâmicos	Aminoglicosídeos	Fenicolis	Lincosamidas	Macrólidos	Polimixinas	Pleuromutilinas	Sulfamidas	Pirimidinas	Tetraciclina	Total AP	Total IN	Total
Suínos AP	88,5	183,2	85,3	183,2	108,0	167,1	19,5	40,0	8,8	402,4	1286,0	-	-
Iniciação	5,1	-	70,9	-	30,2	55,8	-	-	-	31,2	193,2	3823,0	4016,2
Recria	12,3	-	12,0	-	16,6	110,6	5,9	-	-	57,3	214,7	6795,1	7009,8
Crescim.	-	0,7	-	0,7	26,0	-	13,6	-	-	67,3	108,3	3677,7	3786,0
Engorda	-	182,5	-	182,5	20,0	-	-	-	-	165,3	550,3	8172,2	8722,5
Acabam.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	454,8	454,8
Fut.Repro.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28,4	28,4
Gest./Lact.	71,1	-	2,4	-	15,2	0,7	-	40,0	8,8	81,3	219,5	5895,9	6115,4
Suínos IN	3300,2	666,8	266,6	298,5	5598,1	3480,0	3764,3	1149,9	247,2	10075,5	-	28847,1	-
Suínos Total	3388,7	850,0	351,9	481,7	5706,1	3647,1	3783,8	1189,9	256,0	10477,9	30133,1		

Legenda: AP- auto-produtor; IN- industrial

Da avaliação dos dados apresentados, as fases de recria e engorda são as maiores consumidoras de antibióticos veiculados nos AMs destinados à atividade suinícola, sendo que as substâncias ativas mais utilizadas incluem-se nas classes das tetraciclina, macrólidos e pleuromutilinas, como se pode observar nos gráficos 27 e 28.

Gráfico 27. Quantidade (kg) de substâncias ativas, por classes de antibióticos, utilizadas a nível nacional em 2012 na produção suinícola

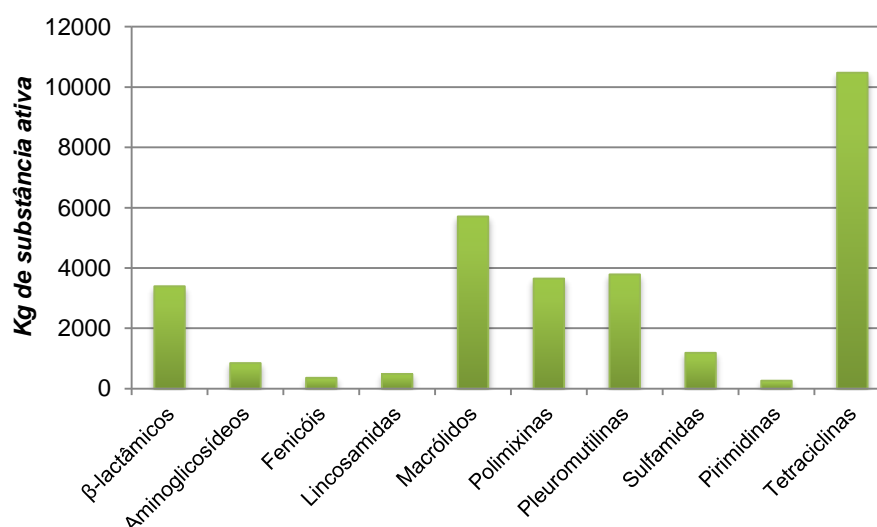
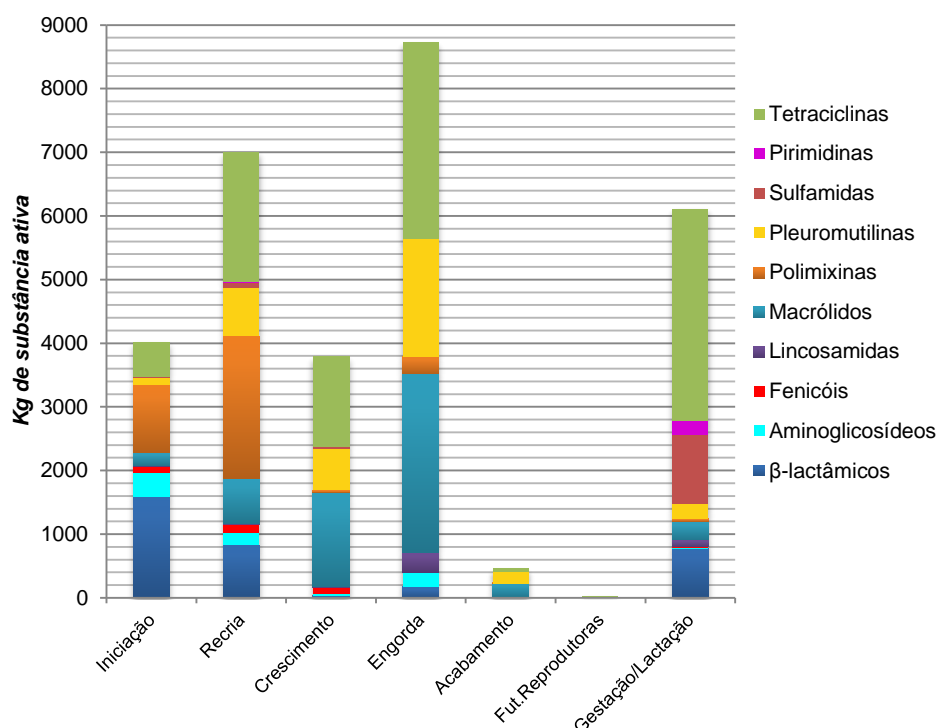
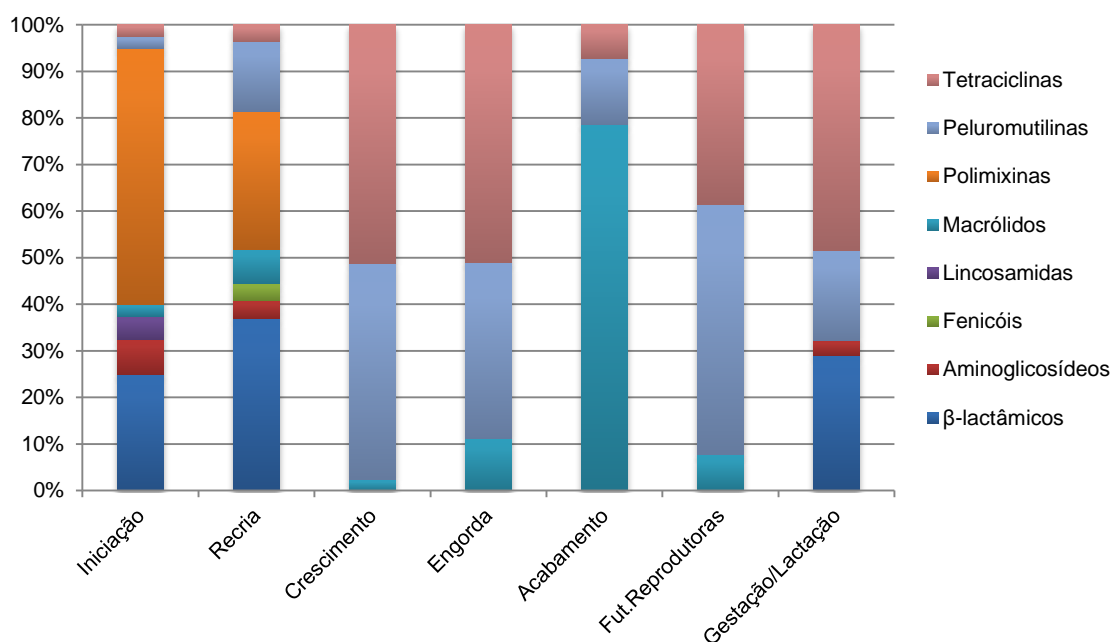


Gráfico 28. Quantidade (kg) de substâncias ativas, por classe de antibióticos, utilizadas a nível nacional em 2012 no fabrico de AM, em função das diversas fases de produção suinícola



No que respeita ao inquérito realizado a nível das explorações suinícolas, apesar de não ter sido possível inferir as quantidades de PMMs utilizadas, foi possível apurar quais as substâncias ativas mais utilizadas. Da totalidade das respostas havidas [100% (63)], 20,6% (13) dos inquiridos não responderam à questão, enquanto que os restantes 79,4% (50) permitiram a avaliação das substâncias ativas mais utilizadas através dos AMs distribuídos pelas diversas fases de produção, como mostra o gráfico 29, corroborando a grande maioria dos dados anteriormente obtidos a nível dos fabricantes.

Gráfico 29. Frequência relativa (%) da utilização em 2012 das diversas classes de antibióticos, em função da fase de produção a nível das explorações suinícolas da região LVT



Como se pode verificar na tabela 19, este inquérito permitiu ainda apurar um padrão de associações de antibióticos utilizados em suinicultura nas diferentes fases de produção consideradas. As substâncias apresentadas podem ser administradas isoladamente em alturas diferentes ou em conjunto recorrendo à associação de 2 ou mais substâncias simultaneamente.

Tabela 19. Frequência absoluta das associações de antibióticos utilizados em 2012, em função da fase de produção a nível das explorações suinícolas da região LVT

Fase Produção	Associações de antibióticos veiculados no AM							
Iniciação	Amp	Amp+Coli	AMox+Coli+Espet+Linco	Amox+Coli	Coli	Coli+Tilo	Amox+Apram+Coli+Doxi+Tiam	Coli+Linco+Neo
	1	1	1	6	11	1	1	1
Recria	Tilo	Amox+Coli	Apram+Coli+Tilo	Amox+Tilm	Amox	Doxi	Coli+Tilm	Amox+Flor+Tilm
	1	6	1	2	1	1	1	1
Crescimento	Oxit	Doxi+Tiam	Doxi+Tilo	Oxit+Tiam	Doxi	Tiam		
	1	17	1	2	1	1		
Engorda	Oxit	Doxi+Tilo	Doxi+Tilo+Tiam	Doxi+Tiam	Tilo	Tiam	Oxit+Dox+Tiam	Doxi
	2	1	2	11	2	1	3	1
Acabamento	Tilo	Tiam	Doxi+Tiam+Tilo					
	10	1	1					
Fut.Reprodutoras	Tilm	Doxi+Tilm	Doxi+Tilo					
	3	4	1					
Gestação/Lactação	Espet	Doxi+Tilm	Doxi+Tilo	Amox+Oxit	Amox	Oxit		
	1	6	1	5	4	3		

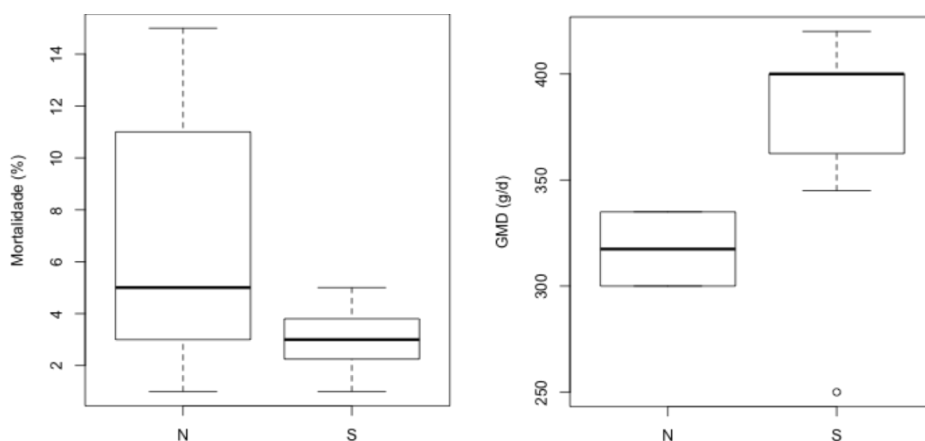
Legenda: Amp-Ampicilina; Coli-Colistina; Espet-Espectinomicina; Linco-Lincomicina; Tilo-Tilosina; Doxi-Doxiciclina; Apram-Apramicina; Amox-Amoxicilina; Flor-Florfenicol; Tilm-Tilmicosina; Tiam-Tiamulina; Oxit-Oxitetraciclina.

3.3.1. Co-relação entre o consumo de antibióticos veiculados no alimento medicamentoso e os indicadores produtivos em cada fase

Face a esta temática importa avaliar a co-relação da utilização de AMs com os indicadores produtivos nas fases de recria e engorda principalmente, uma vez que estas são fases decisivas para a produção e colocação no mercado de leitão e porco respetivamente. Esta análise foi realizada comparando a utilização das substâncias ativas mais frequentes em cada fase (recria-polimixinas e engorda-tetraciclina), com os respetivos indicadores produtivos, designadamente taxa de mortalidade, GMD, IC, idade ao abate e peso ao abate. De acordo com as respostas obtidas, foi então possível constatar que na fase de recria (gráfico 30) a taxa de mortalidade é mais variável e elevada entre as explorações que não utilizam polimixinas no AM (variação média entre os 3 e os 11%) do que entre aquelas que utilizam (variação média entre os 2 e os 4%), sendo que a mediana das respostas obtidas se encontra nos 5% para os que não recorrem a polimixinas e nos 3% para as que as utilizam. Contudo, estas diferenças não são estatisticamente significativas ($p=0,6$ no teste de Wilcoxon).

Relativamente ao GMD, não foi efetuada análise estatística pelo teste Wilcoxon dada a baixa taxa de respostas obtidas para este parâmetro. No entanto, os valores apurados mostram que na fase de recria há uma maior variação de respostas e, que as explorações que utilizam polimixinas na ração têm uma média de GMD mais elevada, situando-se a mediana das respostas nos 400g/d para os que utilizam e nos 320g/d para os que não utilizam AM contendo polimixinas.

Gráfico 30. Análise descritiva da influência da utilização (S) ou não utilização (N) de polimixinas nos indicadores produtivos [taxa de mortalidade (%) (N=36) e ganho médio diário (GMD (g/d)) (N=9)], na fase de recria na produção de suínos

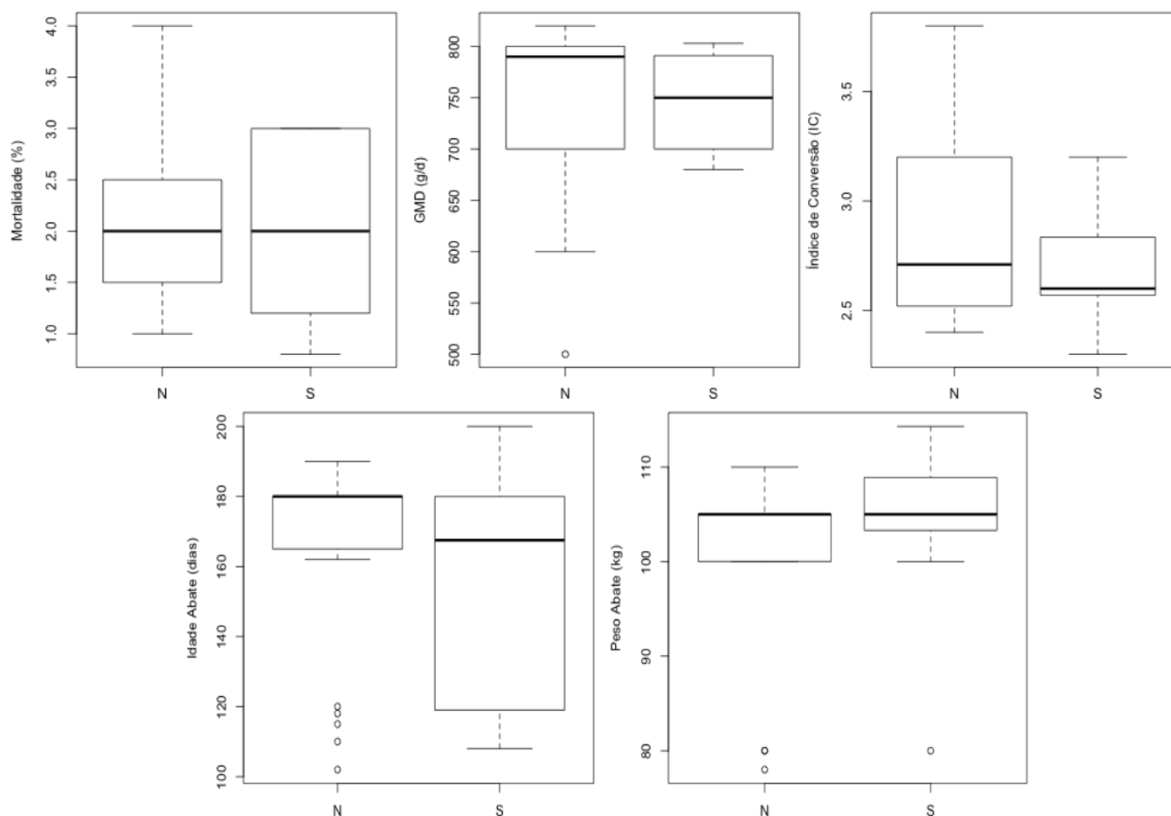


Legenda: mediana dos valores obtidos: —; o quartil abaixo da mediana corresponde a 25% das respostas obtidas e o quartil acima da mediana a 75% das respostas obtidas, sendo que a caixa corresponde portanto a 50% dos resultados obtidos; os segmentos de recta (-----) conectam a caixa ao menor e maior valores observados; os pontos (•) que surgem isolados representam *outliers*, isto é dados muito diferentes do conjunto de valores obtidos e que por isso podem ser desprezados

Na fase de engorda (gráfico 31), e no que ao recurso de tetraciclina diz respeito, as diferenças entre os indicadores produtivos das explorações também não são estatisticamente significativas, uma vez que através do teste Wilcoxon foram obtidos valores de $p > 0,05$ para todos os indicadores, com a exceção do indicador do peso dos animais ao abate para o qual foi obtido um valor $p = 0,02$. Todavia, a influência da utilização de tetraciclina na ração é menos evidente do que o que se verifica na fase de recria relativamente às polimixinas. Apesar da variabilidade da taxa de mortalidade apresentar valores mais elevados nas explorações que não recorrem a tetraciclina no AM, a mediana das repostas (2%) é igual para ambos. Mais se verifica que a dispersão de valores da taxa de mortalidade para 50% das repostas obtidas é maior para as explorações que recorrem a esta prática, situando-se entre 1,25% e os 3%, em detrimento dos restantes cuja taxa se encontra entre os 1,5% e os 2,5%.

No que respeita ao GMD verifica-se igualmente que os valores mais baixos correspondem precisamente a explorações que não utilizam tetraciclina no AM. Contudo, a mediana das repostas obtidas relativas à não utilização de AMs com tetraciclina, representa um GMD de cerca de 790g/d, enquanto que os que utilizam estas substâncias têm uma mediana de GMD de 750g/d. Já o IC revela-se mais baixo para as explorações que utilizam tetraciclina na ração sendo que 50% das repostas correspondem a IC entre 2,55 e os 2,75, ao contrário das restantes explorações, cujos valores correspondentes a 50% das repostas encontram-se entre os 2,50 e os 3,20. Para além disso, os valores mais baixos de IC, referem-se a explorações que utilizam AMs com tetraciclina e os valores mais elevados às que não os utilizam. No que se refere à idade e peso ao abate, a variação das repostas é muito maior nas explorações que utilizam tetraciclina na fase de engorda. Verificou-se que quando as tetraciclina são utilizadas na ração, os animais vão para abate relativamente mais novos e mais pesados do que os animais que se encontram em explorações que não adotaram esta prática, tendo o peso dos animais ao abate uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,02$).

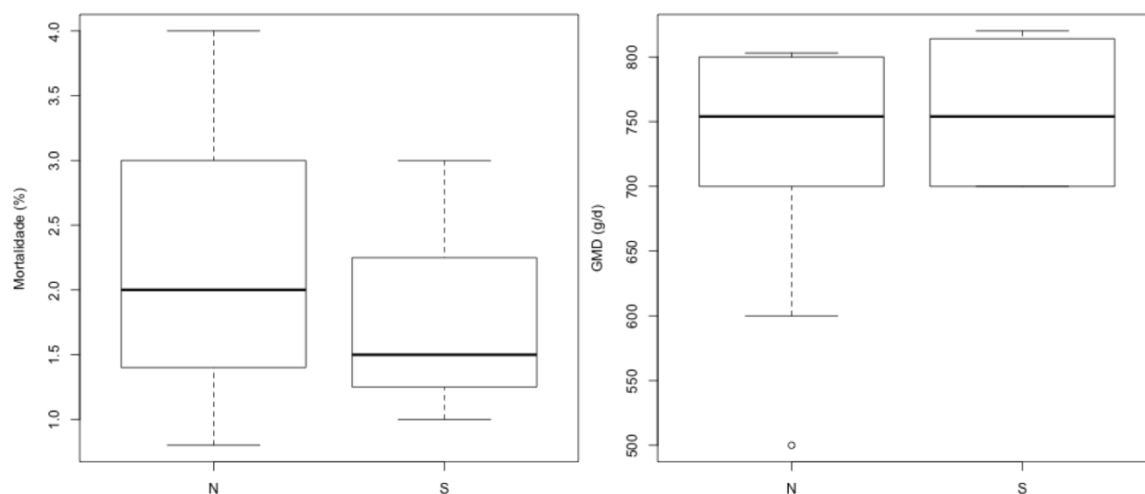
Gráfico 31. Análise descritiva da influência da utilização (S) ou não utilização (N) de tetraciclinas nos indicadores produtivos [taxa de mortalidade (%) (N=45), ganho médio diário (GMD (g/d)) (N=32), índice de conversão (IC) (N=33), idade ao abate (dias) (N=42) e peso ao abate (kg) (N=42)], na fase de engorda na produção de suínos



Legenda: mediana dos valores obtidos: —; o quartil abaixo da mediana corresponde a 25% das respostas obtidas e o quartil acima da mediana a 75% das respostas obtidas, sendo que a caixa corresponde portanto a 50% dos resultados obtidos; os segmentos de recta (----) conectam a caixa ao menor e maior valores observados; os pontos (•) que surgem isolados representam *outliers*, isto é dados muito diferentes do conjunto de valores obtidos e que por isso podem ser desprezados

Contudo, reitera-se o facto de que nas explorações que não recorrem às tetraciclinas, e que utilizam preferencialmente outras substâncias, como por exemplo os macrólidos ou pleuromutilinas, evidencia-se uma melhoria dos indicadores, nomeadamente taxas de mortalidade mais baixas e GMD relativamente mais elevado, como mostra o gráfico 32. No entanto, as diferenças encontradas para estas variáveis também não são estatisticamente significativas, tendo sido obtido um valor de $p > 0,05$ para ambos os indicadores.

Gráfico 32. Análise descritiva da influência da utilização (S) ou não utilização (N) de macrólidos nos indicadores produtivos [taxa de mortalidade (%)(N=45) e ganho médio diário (GMD) (N=32)], na fase de engorda na produção de suínos



Legenda: mediana dos valores obtidos: —; o quartil abaixo da mediana corresponde a 25% das respostas obtidas e o quartil acima da mediana a 75% das respostas obtidas, sendo que a caixa corresponde portanto a 50% dos resultados obtidos; os segmentos de recta (-----) conectam a caixa ao menor e maior valores observados; os pontos (•) que surgem isolados representam *outliers*, isto é dados muito diferentes do conjunto de valores obtidos e que por isso podem ser desprezados

4. Discussão

Este estudo, cujo principal objetivo, passou pela caracterização qualitativa e quantitativa do consumo de antibióticos veiculados nos AMs destinados aos animais de produção, com especial enfoque na suinicultura, permitiu ainda qualificar o padrão produtivo e sanitário das explorações inquiridas, bem como caracterizar os sistemas de fabrico de AMs em Portugal. Esta abordagem torna-se relevante, uma vez que o impacto na saúde e bem-estar animal, na saúde pública e no meio ambiente decorrente da utilização de AMs em produção pecuária pode ser condicionado pelas próprias condições de fabrico destes, bem como pelo próprio manejo a nível de produção primária. Por conseguinte, importa, identificar e avaliar as particularidades inerentes às atividades desenvolvidas pelos diversos operadores envolvidos na cadeia alimentar.

A taxa de resposta aos inquéritos realizados aos fabricantes de AMs foi elevada (93,7%), revelando-se muito satisfatória, tendo mesmo em consideração que este foi um primeiro estudo de caracterização do consumo de antibióticos veiculados na forma de PMM através de AMs em Portugal.

4.1. Sistema de fabrico de alimentos medicamentosos em Portugal

Pelo exposto e na sequência dos resultados apresentados, o sistema de fabrico e distribuição de AMs em Portugal revela uma preferência pelos produtores e fornecedores nacionais, já que a importação não se constitui como uma forte aposta do setor da produção animal. A produção e consequente expedição dos AMs têm como destino, essencialmente, as explorações pecuárias, embora, em alguns casos, possa ser destinada a distribuidores de AMs.

Pese embora a produção de AMs se faça, na sua maioria, sob receita médico-veterinária, requisito legalmente imposto para o fabrico de AMs, 34% dos fabricantes produzem igualmente AMs para efeitos de armazenamento com vista à rápida satisfação das solicitações. Esta prática não sendo a mais desejável em termos de estabilidade das substâncias farmacologicamente ativas veiculadas e garante da validade dos próprios AMs, ocorre, contudo, nas fábricas que têm clientes habituais, pelo que conhecendo o mercado, sabem que volume de produção cobre normalmente o volume de expedição. Contudo, esta prática não inviabiliza que a venda dos mesmos seja realizada sob prescrição médico-veterinária.

As condições de armazenamento das próprias PMMs e dos AMs até à sua expedição, são também elas um requisito legal cumprido pelos fabricantes em Portugal, sendo que estes produtos se encontram em local segregado, de acesso restrito e identificado. O cumprimento destes aspetos é fulcral para garantir a segurança, qualidade e estabilidade dos AMs, assegurando que não ocorrem alterações dos produtos finais ou contaminações cruzadas com outros alimentos ou produtos. A humidade e temperatura são os fatores que mais afetam

a estabilidade e conservação de um AM e, por isso, é fundamental o adequado controle destes parâmetros no local de armazenamento dos mesmos, permitindo assegurar os limites estabelecidos para AMs, nomeadamente de 25°C e 65%HR. No entanto, a calibração dos DMM que garantem a exatidão da medição e monitorização destas condições não é realizada por todos os fabricantes.

Os fabricantes de alimentos para animais produzem no seu estabelecimento, e na mesma linha de produção, uma grande diversidade de alimentos compostos. Por isso, podem ocorrer contaminações cruzadas entre lotes de fabrico, com resíduos de substâncias farmacologicamente ativas ou outras substâncias indesejáveis em alimentos para animais, decorrentes da transferência inevitável do próprio processo produtivo. Para o fabrico de alimentos para animais seguros, a ocorrência deste tipo de contaminações deve ser evitada, recorrendo, entre outras, a medidas técnico-organizacionais que garantam os requisitos de higiene dos alimentos para animais legalmente fixados. Descreve-se o recurso a linhas independentes de fabrico, a adoção de sequências interditas, a adição automatizada das PMMs, a limpeza de circuitos (*flushing*) e a realização de testes de contaminação cruzada. Estes testes, realizados pela totalidade dos fabricantes industriais de AMs, são na realidade uma das formas de evidenciar a isenção de contaminações cruzadas. O recurso ao *flushing* e a adoção de sequências interditas (2ª e 3ª técnica mais usadas) são das medidas mais importantes para evitar a ocorrência de contaminações cruzadas, garantindo que os testes de contaminação cruzada, cuja periodicidade anual é a mais desejável, revelam valores dentro dos limites estabelecidos. Estas medidas, apesar de deverem ser realizadas por todos os fabricantes, tornam-se menos relevantes a nível dos fabricantes auto-produtores, uma vez que estes, produzindo exclusivamente para uma única espécie animal, não se constituem como de risco para outras espécies. Por conseguinte, nos fabricantes auto-produtores, é de maior relevância o garante da qualidade dos AMs produzidos, nomeadamente através do doseamento da substância ativa a incorporar por forma a evitar sobre ou subdosagem. Este procedimento é efetuado por 36% dos fabricantes auto-produtores de AMs, sendo que 49% dos fabricantes industriais também o executa. De reiterar que o doseamento da substância ativa no AM produzido, é também fundamental para garantir que a dosagem que incorpora esse AM é a indicada na rotulagem, garantindo o efeito terapêutico ou profilático desejado na espécie animal de destino desse AM. No entanto, e para o mesmo objetivo, não se pode negligenciar a importância de garantir a homogeneidade da mistura aquando do fabrico de AMs.

Também a automatização da incorporação das PMMs constitui-se como uma medida que permite garantir a dosagem correta evitando erros humanos que possam pôr em causa a segurança dos AMs. Contudo verificou-se que unicamente cerca de 10%, quer dos fabricantes industriais, quer dos fabricantes auto-produtores de AMs dispõem de tecnologia adequada, situação que pode estar associada aos custos elevados dos respetivos equipamentos.

A implementação do sistema de APPCC para além de um requisito legal é também uma forma de controlar toda a cadeia de produção e garantir a segurança e qualidade dos produtos finais acabados. Pese embora 61,1% de todo o universo dos fabricantes de AMs considerem a incorporação da PMM como PC, 50% definiram-no como PCC, dos quais apenas 82% definiram limites críticos e estabeleceram medidas corretivas.

Assim, apesar da grande maioria dos fabricantes garantir as condições adequadas para a produção de AMs e cumprir com os requisitos de higiene dos alimentos para animais legalmente estabelecidos, constata-se contudo que existem AMs que são colocados no mercado sem que se evidencie a sua qualidade e segurança, o que poderá comprometer a própria cadeia alimentar.

Para permitir uma atuação tão breve quanto possível em caso de incumprimento ou não conformidade, há necessidade de manutenção de sistemas e/ou procedimentos que permitam a devida rastreabilidade dos AMs produzidos, respetivos ingredientes utilizados e prescrições médico-veterinárias que lhe deram origem. Mais deverão os devidos registos ser conservados por um período mínimo de 5 anos. Esta situação verifica-se ser cumprida por 86% dos fabricantes, o que possibilitará retiradas do mercado de forma orientada e precisa, bem como informar os consumidores ou as autoridades competentes de controlo por forma a evitar perturbações desnecessárias mais importantes relacionadas com a segurança alimentar.

A rotulagem é outro requisito legal que permite corroborar a segurança da cadeia alimentar, bem como a defesa do próprio consumidor, assegurando a adequada informação para escolha com conhecimento de causa dos produtos a utilizar, prevenindo práticas fraudulentas ou enganosas, adulteração dos alimentos bem como quaisquer outras práticas que o possam induzir em erro. Este requisito é previsto por todos os fabricantes de AMs, embora a forma como o fazem possa divergir entre rótulo único e rótulo composto.

4.2. Sistema de produção suinícola da região LVT

No que às explorações suinícolas utilizadoras de AMs e objeto do presente estudo, diz respeito, o sistema produtivo praticado caracteriza-se, essencialmente, por uma produção de ciclo fechado cujo destino são matadouros compradores.

Excetuando o caso dos auto-produtores, a aquisição dos AMs a distribuir, corroborando a informação disponibilizada pelos respetivos fabricantes industriais, é preferencialmente realizada a partir de operadores nacionais. A apresentação dos AMs rececionados pode ser indiscriminadamente sob forma embalada ou a granel, sendo que neste último caso impõe-se a limpeza dos silos antes da entrada de novo alimento. Na realidade uma limpeza adequada dos silos, com a remoção completa dos restos de ração, deverá ser considerada por forma a evitar uma das mais comuns falhas no programa de limpeza e desinfeção de uma suinicultura (ABCS, 2011). Assim, a ausência de limpeza, ou mesmo uma limpeza inadequada dos silos, poderá traduzir-se na contaminação destes por micotoxinas ou multiplicação de *Salmonella*

spp. (Department for Environment, Food and Rural Affairs [DEFRA], 2009). Mais se reitera a importância desta prática, que ao evitar a contaminação e deterioração dos alimentos para animais, permite minimizar as indesejáveis consequências económicas, sanitárias e produtivas. Contudo, e embora este estudo não tenha recolhido dados suficientes para apurar a adequabilidade dos programas de limpeza e eventual desinfecção de silos a nível da produção primária, 98% dos inquiridos referiu proceder a esta boa prática.

A entrada dos AMs nas explorações faz-se em 82% dos casos pela zona suja, permitindo assim controlar eventuais focos de contaminação e quebra da biossegurança da exploração, que condicionam a respetiva produtividade.

O armazenamento do AM na exploração é corretamente realizado por 78% das explorações, sendo que 22% das mesmas referem armazená-los juntamente com outros alimentos e 8% com outros produtos. Este armazenamento inadequado poderá levar à eventual contaminação cruzada dos AMs existentes, com repercussão na saúde e bem-estar animal e segurança dos géneros alimentícios de origem animal produzidos.

A conservação dos registos relativos às prescrições médico-veterinárias de AMs é efetuada por 78% das explorações e por 70% dos respetivos médicos veterinários, garantindo de uma forma geral a rastreabilidade e controlo dos AMs utilizados.

Os tratamentos realizados através de AMs, não são em geral registados nas explorações inquiridas, pese embora a sua obrigatoriedade legal. No entanto, 78% possuem protocolos profiláticos e metafiláticos e 69% protocolos terapêuticos, cujo cumprimento permite controlar a medicação que é administrada aos animais.

Pelo exposto, e considerando que a grande maioria das explorações se encontra com scores elevados de biossegurança (80 a 90%), crê-se que a maioria das explorações suínolas inquiridas garantem as adequadas medidas de manejo e biossegurança, permitindo a reprodução, crescimento e engorda de animais saudáveis com vista à obtenção de géneros alimentícios seguros e com qualidade adequada para o consumidor. Contudo a ausência de um co-relação direta entre os scores de biossegurança das explorações e o respetivo consumo de AMs, acredita-se estar relacionada com a baixa taxa de respostas obtidas por parte das explorações e com o facto de não ter existido uma verificação presencial das respostas obtidas, o que poderá influenciar de alguma maneira estes resultados.

4.3. Consumo nacional de antibióticos veiculados no alimento medicamentoso

Após caracterização dos sistemas de produção e utilização de AMs em Portugal, importa reconhecer qualitativa e quantitativamente quais as classes de substâncias farmacologicamente ativas mais frequentemente veiculadas a nível nacional através de AMs, por forma a posicionar e integrar Portugal numa Europa cada vez mais interessada e absorvida pela problemática do desenvolvimento de resistências antimicrobianas e consequente impacto em termos de saúde animal e humana.

Esta crescente preocupação, levou à criação de redes de vigilância relativas à resistência e utilização de antibióticos em medicina humana e em medicina veterinária. Pese embora a necessidade de uma avaliação global desta utilização, atualmente, ela é exclusivamente mensurada através das vendas declaradas pelos distribuidores, não considerando portanto o consumo propriamente dito.

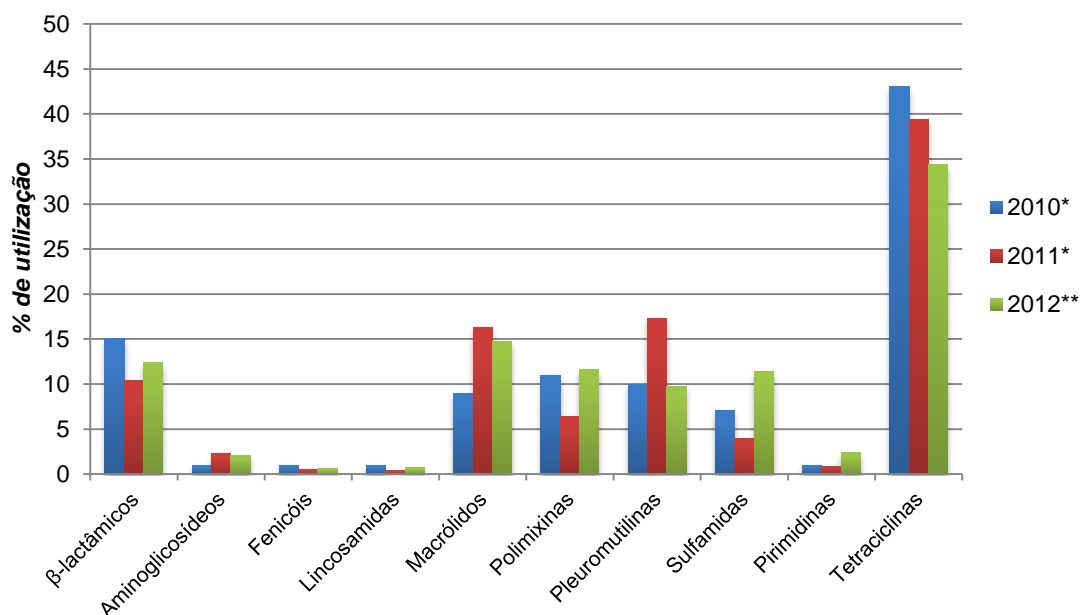
De acordo com os dados fornecidos pelo ESVAC, a utilização de antibióticos em Portugal em animais de produção é 70% realizada sob forma de PMM através de AMs. Assim, sendo esta a via de administração mais corrente, significa que este estudo pode permitir inferir da real utilização de antibióticos a nível nacional em produção pecuária.

Os resultados obtidos corroboram a informação veiculada pela DGSANCO quando afirma que a suinicultura é a maior consumidora de antibióticos, uma vez que as diferenças entre o volume de AMs produzidos para suínos e para as restantes espécies animais, é bastante significativa. Este setor em particular, revelou em 2012, uma produção nacional de 309 577 toneladas de AMs a nível industrial, comparativamente com a avicultura com 50 916 toneladas, a cunicultura com 16 726 toneladas, a bovinicultura com 14 523 toneladas, os ovinos e caprinos com 3 359 toneladas e a aquacultura com 1,09 toneladas. As diferenças que se verificam para a produção nacional de AMs destinados às diversas espécies animais podem resultar de diversos fatores, tais como: no caso da avicultura, esta diferença poderá justificar-se pela quantidade de antibióticos que é veiculada não no AM, mas sim na água de bebida, modo de administração que não foi contemplado neste estudo e, que se constata ser uma prática comum neste setor (Wages, 2008); já no caso dos coelhos, verifica-se que existe um grande volume de trocas intracomunitárias de AM, decorrente dos dados constantes dos avisos prévios enviados à DGAV, que se constituem como requisito legal obrigatório para a importação de AMs; quanto à aquacultura, o consumo de AMs produzidos em Portugal é baixo, podendo justificar-se, não só pela preferência por AMs produzidos na UE ou Países Terceiros, mas também pelo facto de a nível nacional só existir um fabricante autorizado de AMs para esta espécie; quanto ao baixo consumo de antibióticos na produção de ruminantes, o mesmo pode ser explicado, em grande parte, pela administração preferencial destas substâncias por via parental (Giguère, 2013). De relevar ainda o aumento da produção de AMs por parte de auto-produtores, o qual poder-se-á justificar pelo crescente aparecimento destes fabricantes, possivelmente devido à crise económica que está instalada no país, a qual levou os produtores pecuários a produzir os seus próprios AMs reduzindo assim os custos da aquisição destes produtos a terceiros.

Para a produção global de AMs em Portugal, no ano de 2012, foram utilizadas um total de cerca de 797 365 kg de PMMs contendo cerca de 64 895 kg de antibióticos, sendo que as substâncias ativas mais utilizadas incluem-se na classe das tetraciclinas com um total de 22 326 kg, seguindo-se a classe dos macrólidos com 9 535 kg e a dos β -lactâmicos com 8 022 kg. Pelo exposto, o volume de antibióticos utilizados no fabrico de AMs está, em concordância

relativa com o que tem sido reportado pelo ESVAC, como demonstra o gráfico 33. Este gráfico reporta os dados de vendas nacionais de classes de antibióticos relativos aos anos de 2010 e 2011, e os dados de utilização das mesmas no fabrico de AMs decorrentes do presente estudo para o ano de 2012.

Gráfico 33. Percentagem de utilização das diferentes classes de antibióticos, em animais de produção, em Portugal, nos anos 2010, 2011 (EMA, 2013) e 2012 (dados da autora)



Legenda: *Dados ESVAC - percentagem de venda por classe de substância ativa sob a forma de PMM; **Dados obtidos no presente estudo.

Da avaliação do gráfico, realça-se: um contínuo decréscimo da utilização de tetraciclínas, que poderá encontrar justificação nos crescentes níveis de resistências detetados que possivelmente têm vindo a diminuir a eficácia destas substâncias, pese embora se mantenham como a classe antibiótica mais utilizada em produção pecuário para os 3 anos contemplados; os macrólidos apresentam um percurso inverso, já que a sua utilização tem vindo a aumentar, representando a quinta, a terceira e a segunda classe mais utilizadas em 2010, 2011 e 2012, respetivamente. Esta situação, poder-se-á dever à necessidade de recurso a outra classe de antibióticos face à crescente ineficácia das tetraciclínas na sequência das resistências antimicrobianas observadas, bem como por um esforço no sentido de um maior recurso a substâncias de espectro de atividade mais estreito, com vista à luta contra as antibiorresistências; a mesma justificação poderá encontrar o evidente incremento do recurso às sulfamidas e pirimidinas em 2012, relativamente aos anos anteriores; as pleuromutilinas apresentaram um decréscimo de utilização significativo em 2012, relativamente ao ano anterior, pese embora semelhante ao nível de utilização de 2010; no que às restantes substâncias diz respeito, mantiveram em 2012, as taxas de utilização dos dois anos anteriores. Todavia, esta análise não pode negligenciar o facto dos dados ESVAC

se reportarem exclusivamente ao volume de vendas de antibióticos para os anos de 2010 e 2011, enquanto que para o ano de 2012, são igualmente considerados os dados relativos à sua utilização no fabrico de AMs tal como recolhidos no presente estudo.

No que se refere às classes de substâncias mais utilizadas por espécie animal e respetiva fase de produção, os dados apurados permitem identificar ligeiras diferenças. Os suínos têm 34,9% do seu consumo de antibióticos veiculados no AM centrado nas tetraciclínas, 19,4% nos macrólidos e 13% nas pleuromutilinas, sendo a recria e a engorda as fases que mais recorrem aos AMs. Nas aves, as sulfamidas têm um lugar de destaque representando 39,7% do consumo de antibióticos veiculados no AM, seguindo-se os β -lactâmicos com 20,1% de consumo e os macrólidos com 19%, sendo os pintos em crescimento e os frangos em acabamento, as fases que revelaram ter maior consumo de AMs. Os bovinos e os ovinos/caprinos colocam o seu consumo centrado com relativa evidência nas tetraciclínas, com 64% e 52,6% respetivamente. Relativamente aos bovinos, a fase que mais recorre aos AMs é a dos vitelos em fase de cria e, no que se refere aos ovinos/caprinos são os animais com aptidão para a produção de carne que detêm o maior consumo de antibióticos veiculados como AM. Os coelhos acompanham a realidade da maioria das restantes espécies, tendo como classe de substâncias mais consumida as tetraciclínas, com 54,7% do total de antibióticos utilizados, seguindo-se as polimixinas com 17%. A produção de AM para peixes utiliza principalmente as tetraciclínas, que representam 96,3% do total utilizado para esta espécie animal.

Estas diferenças, para além das necessidades terapêutica e profiláticas dos próprios animais, podem estar igualmente associadas às substâncias farmacologicamente ativas que detêm autorização de introdução no mercado (AIM) para as espécies animais e respetivas fases de produção consideradas.

Neste estudo, verificou-se também que as classes de antibióticos mais utilizadas em animais de produção, nomeadamente as tetraciclínas e os β -lactâmicos, correspondem aos antibióticos para os quais as bactérias indicadoras e zoonóticas isoladas em animais revelaram maiores taxas de resistências antimicrobianas, tal como se verifica nos relatórios para o ano 2012 da EFSA e do ECDC (gráfico 6 e 7). Assim, os padrões de resistência anteriormente referidos, vão ao encontro da frequência de utilização observada no presente estudo para as substâncias em causa, sendo que os suínos se destacam como a espécie animal com níveis de resistência mais elevados.

Reportando o caso concreto da suinicultura nacional, a utilização total de antibióticos no ano de 2012 foi cerca de 30 133 kg. As proporções de utilização de acordo com as fases de produção colocam a recria e a engorda em lugares de destaque, com taxas de utilização de 23% e 29%, respetivamente, provavelmente decorrente da pressão da produção que se faz sentir nestas fases decisivas na produção e colocação no mercado de leitão e porco, respetivamente. As fases de acabamento e das futuras reprodutoras são as que surgem com

menor recurso a antibióticos veiculados no AM, com taxas de utilização de 1,6% e 0,1%, respetivamente. A baixa utilização na fase de acabamento justifica-se essencialmente pela necessidade do cumprimento do intervalo de segurança antes do abate e, nas futuras reprodutoras há que ter em consideração a baixa densidade populacional deste grupo comparativamente com os restantes.

No que às classes de antibióticos utilizadas a nível das explorações se refere, os dados corroboram os padrões de produção de AMs a nível dos fabricantes, pese embora algumas divergências a ter em consideração. A fase de recria apresenta níveis de utilização mais significativos de antibióticos da classe dos β -lactâmicos, comparativamente ao maior recurso de polimixinas a nível de fabricantes. Já nas fases de crescimento e engorda, a classe de eleição a nível das explorações é a das tetraciclina, de igual importância na fase de engorda para os fabricantes, enquanto na fase de crescimento estes recorrem com maior incidência à classe dos macrólidos. No entanto, há que considerar que a taxa de resposta a nível de explorações foi menos elevada do que a nível dos fabricantes e, que das respostas obtidas, 12% destas correspondem a explorações que se dedicam exclusivamente à fase de engorda, 14,6% às fases de recria e engorda e 19,5% à produção de leitão. Ou seja, cerca de 46% das explorações inquiridas dedicam-se em exclusivo a uma determinada fase de produção, o que em termos relativos poderá afetar as conclusões no que se refere ao consumo de antibióticos pelas diferentes fases de produção. Para além disso, há que considerar o facto da população de explorações objeto do presente estudo, ser significativamente reduzida, em relação à população de fabricantes inquiridos, a qual cobriu quase 94% da população nacional total.

Todavia, a informação obtida nas explorações permitiu observar que nas fases de iniciação e recria se aposta maioritariamente em protocolos que incluem amoxicilina e colistina, nas fases de crescimento, engorda e nas futuras reprodutoras recorre-se essencialmente a protocolos com doxiciclina e tiamulina, enquanto que no acabamento a tilosina é o antibiótico de eleição. As fases de lactação e gestação recorrem igualmente a protocolos que incluem a doxiciclina e a tiamulina, bem como a amoxicilina e a oxitetraciclina. Estas práticas justificam-se pelas doenças que são passíveis de afetar, com maior probabilidade, os animais em cada fase. A colistina e amoxicilina utilizam-se nas primeiras fases de produção para o tratamento e/ou prevenção sobretudo da diarreia dos leitões por colibacilose ou salmonelose e da meningite por *Streptococcus suis* (Guardabassi, Jensen & Kruse, 2008). A fase de acabamento tem como principal preocupação o tratamento e/ou prevenção de pneumonia enzoótica e de enterite proliferativa causada por *Lawsonia intracellularis* (Ileíte), daí a maior utilização de tilosina (Prestrelo-Vieira, Sobestiansky, Barcellos & Prestrelo-Vieira, 2000; Neumann, Ramirez & Schwartz, 2010). Nas fases de crescimento e engorda os animais podem ser acometidos por várias doenças que podem afetar a produção, recorrendo-se sobretudo à utilização de doxiciclina e tiamulina para o tratamento e/ou prevenção de infeções respiratórias por *Mycoplasma hyopneumoniae* e *Pasteurella multocida*, e também de infeções

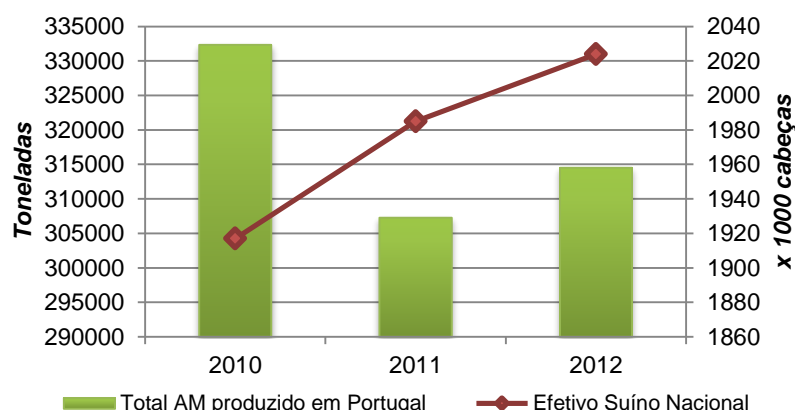
gastrointestinais como disenteria suína (*Brachyspira hyodysenteriae*) e ileíte (Prestrelo-Vieira, 2000; Neumann, 2010). As fases de gestação e lactação têm os seus protocolos de antibioterapia, essencialmente focados na prevenção do aparecimento nos leitões de doenças que possam ser transmitidas pela mãe, como é o caso da colibacilose neonatal, mas também na prevenção de infeções do aparelho urinário como a Leptospirose suína (*Leptospira interrogans*) (Prestrelo-Vieira, 2000).

Como anteriormente referido, as fases de produção mais críticas em termos de valorização da carne são a recria e engorda, uma vez que são estas que precedem a colocação no mercado dos géneros alimentícios de origem animal. Assim, salienta-se a importância da avaliação da co-relação entre a utilização de AMs e os indicadores produtivos nestas fases. Esta análise permitiu inferir que a produção suína, obtém aparentemente melhores resultados quando há utilização de AMs que permitam garantir o controlo e prevenção de doenças com potencial adverso para a produção. Contudo, a dispersão de valores obtidos, principalmente para a taxa de mortalidade e para o GMD na fase de engorda, quando são utilizadas tetraciclinas veiculadas no AM, poder-se-á justificar pela existência de elevados níveis de resistência antimicrobiana entre o efetivo suíno para estas substâncias.

Não obstante o recurso a macrólidos e a pleuromutilinas, que se constituem como a segunda e terceira classes de antibióticos mais utilizadas em suinicultura, há a considerar alguns alertas de farmacovigilância, uma vez que são classes de antibióticos criticamente importantes no tratamento de doenças frequentes em animais de produção, bem como para o tratamento de certas infeções zoonóticas em humanos (EMA, 2011; 2014). Ambos os grupos de substâncias têm sido os fármacos de eleição para o tratamento da disenteria suína por *B. hyodysenteriae*, contudo devido à larga disseminação de resistência antimicrobiana, os macrólidos, já não são uma alternativa para a terapêutica desta doença, num grande número de países. A diarreia nos suínos, causada por *B. pilosicoli*, tem tido também as pleuromutilinas como fármaco de primeira escolha para o seu tratamento, contudo têm surgido resistências à tiamulina, com valores de 5 a 16% (EMA, 2011; 2014).

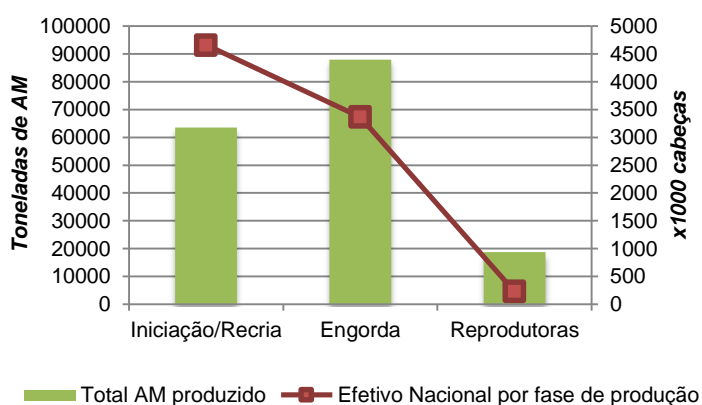
Dadas as exigências estruturais e tecnológicas da intensificação da produção suínica e, apesar da dificuldade de manter uma exploração isenta de doenças sem o recurso a antibióticos nas diversas fases de produção, a Comissão Europeia tem apelado ao uso prudente e consciente destes compostos, como forma de redução e combate às resistências antimicrobianas (DGSANCO, 2011). Portugal, à semelhança de outros países da UE, tem respondido a este apelo, nomeadamente a nível da suinicultura, atividade pecuária que mais consome AMs. Assim, como se pode verificar no gráfico 34, as variações de produção de AMs entre 2010 e 2012 não foram muito significativas contudo, o efetivo suíno nacional sofreu um crescimento considerável, o que comparativamente revela um decréscimo do recurso aos antibióticos veiculados por aquela via.

Gráfico 34. Análise comparativa do total de AMs (Ton) produzidos para suínos (dados da autora) e o respetivo efetivo nacional declarado em 2010, 2011 e 2012 (FAOstat, 2011; INE, 2013)



Assim, proporcionalmente, passou-se de um rácio estimado de 173 kg de AM por número médio do efetivo nacional no ano 2010, para 155 kg de AM por número médio do efetivo nacional em 2012, o que representa um decréscimo de 10,4% no consumo de AMs. Considerando, ainda o efetivo do ano de 2012 e o total de AMs produzidos nesse ano para cada fase de produção visada, poder-se-á estimar igualmente a sua utilização. Para isso há que considerar um efetivo reprodutor com um índice de produtividade de 20 leitões/porca/ano e uma taxa de rotação na engorda de 3 ciclos, considerando que a permanência nesta fase é de 4 meses. Assim o gráfico 35, ilustra a utilização em Portugal de AMs no ano de 2012 por fase de produção visada.

Gráfico 35. Utilização de AMs (Ton) (dados da autora) por número de animais em cada fase de produção (x1000cabeças), em 2012 (INE, 2013)



Desta forma, estima-se que cada leitão produzido consuma cerca de 13,6 kg de AM, cada porco no final da engorda terá consumido cerca de 26,1 kg de AM e o efetivo reprodutor ao longo de um ano apresentará um consumo médio de 80 kg por animal, considerando que este efetivo se mantém mais ou menos estável ao longo do ano em causa.

Desta forma, os dados apurados mostram que o recurso nacional a AMs tem vindo a diminuir, para além de uma utilização mais racional dos mesmos, o que cumpre com os critérios de utilização de antibióticos recomendados pela WHO. Isto porque a utilização em Portugal de antibióticos veiculados no AM tem vindo a diminuir e, ocorre na sua maioria, quando surge sintomatologia indicativa de doença na exploração. Contudo, continua-se a verificar a utilização de antibióticos no AM em cerca de 30% das explorações de acordo com a fase de produção em que os animais se encontram, independentemente da evidência de doença e, cerca de 6% das mesmas faz recurso daquelas substâncias em função das condições de biossegurança da própria exploração. Estes factos validam as fragilidades existentes em alguns sistemas de produção pecuária nacional, em que a intensificação da produção conduz a um aumento da densidade populacional, com consequente dificuldade acrescida no controlo das infeções, em que os operadores optam pelo recurso a antibióticos, pese embora a possibilidade a alternativas que permitam assegurar o estado sanitário e produtivo das explorações.

Relativamente aos critérios que levam o médico veterinário a escolher o antimicrobiano a utilizar em determinada situação, para além da experiência já adquirida em tratamentos anteriores, o intervalo de segurança é o critério considerado de maior relevância, seguindo-se o espectro de atividade das substâncias ativas a utilizar. No entanto, a realização de antibiogramas previamente à administração do antibiótico é considerado o critério menos importante. Pese embora se observe uma tendência em 39% das explorações para a realização daqueles testes, o que demonstra desde já alguma sensibilidade para a problemática das antibiorresistências, o ato de realizar um TSA previamente a uma utilização terapêutica ou profilática de antibióticos, não está ainda enraizado. Verifica-se igualmente uma preocupação para a produção de carne sem resíduos antibióticos, não só decorrente do respeito pelo intervalo de segurança, mas também pela consciencialização da necessidade de registo e identificação dos animais em tratamento e limitação do uso de antibióticos na fase de acabamento. Apesar do reconhecimento da importância do espectro de atividade na escolha do antibiótico a prescrever, cerca de 82% das substâncias ativas autorizadas como PMMs para o fabrico de AMs destinados a suínos, correspondem a antibióticos com espectro de ação amplo, o que vai contra as recomendações da WHO para uma utilização racional, que aconselha o recurso a antibióticos preferencialmente com um espectro de ação estreito. Esta recomendação baseia-se no facto de antibióticos de largo espectro desencadearem mais rapidamente o desenvolvimento de resistência em microrganismos não alvo, devido à pressão de seleção que estes exercem num grande número de microrganismos (FVE, 1999). No entanto, esta relação não será fácil de inverter uma vez que das 79 PMMs autorizadas com indicação para utilização em suínos, apenas 18% correspondem a antibióticos de espectro estreito (macrólidos e lincosamidas) (Portal DGAV^b, 2014). Isto significa que grande parte do arsenal antibiótico disponível para o controlo e prevenção de doenças em suinicultura, e tal

como já referido, é constituído por substâncias com um largo espectro de ação, sendo, por isso, difícil seguir as recomendações da WHO neste aspeto. Este facto torna-se preocupante, uma vez que não se tem verificado investigação na área do desenvolvimento de novas moléculas, pelo que a disponibilidade de antibióticos realmente eficazes é cada vez mais reduzida (Gilchrist, 2007).

O desenvolvimento de antibiorresistências quer nos animais, quer no Homem, pode ter origem em resíduos nos géneros alimentícios de origem animal decorrentes da utilização de antibióticos veiculados no AM. Contudo, esta realidade suscitou algumas dúvidas entre os inquiridos, uma vez que apenas cerca 24% estão inteiramente de acordo com esta premissa, sendo que a grande maioria concorda apenas em parte com ela. A corroborar esta posição, surge o facto de 6% concordar que estes resíduos se podem dever exclusivamente à administração de antibióticos por via injetável e não por AM, havendo mesmo 57% que concorda, também, em parte com esta afirmação. Contudo, não se pode negligenciar a capacidade de transmissão horizontal de genes entre bactérias comensais do trato gastrointestinal, tornando-as um reservatório de genes resistentes, e que facilmente serão transmitidos a bactérias patogénicas que coabitem com estas em situação de doença, tornando difícil ou mesmo impossível debelar os agentes em causa (Salysers, 2004; Gilchrist, 2007). Já no que respeita à necessidade do cumprimento do intervalo de segurança e das indicações de administração do antibiótico para evitar o aparecimento de resíduos nos géneros alimentícios, a concordância foi praticamente unânime existindo contudo, uma percentagem ainda elevada, 18% e 24% dos inquiridos respetivamente, que concorda apenas em parte com estas duas premissas, sugerindo a existência de alguma dúvida acerca da relação direta entre a utilização de AMs com o concreto aparecimento de resíduos na carne. No entanto, a grande maioria dos inquiridos reconhece o facto de resíduos presentes na carne puderem conduzir ao aparecimento de resistências no Homem.

Desta forma, verifica-se existir uma consciencialização e preocupação relativa à presença de resíduos de antibióticos nos géneros alimentícios produzidos. Contudo, o facto da sua origem estar relacionada com a utilização de antibióticos veiculados no AM é ainda colocada em dúvida, havendo aparentemente, uma maior aceitação para o seu surgimento decorrente da administração parenteral em detrimento da administração entérica. Porém, todas as vias de administração são passíveis de levar à presença de resíduos nos géneros alimentícios com origem em animais que foram submetidos a antibioterapia (Gustafson, 1997).

Também o aparecimento de resíduos de antibióticos a nível ambiental, provenientes da sua utilização em produção pecuária, não reúne unanimidade, embora a grande maioria dos inquiridos (cerca de 43%) concorde em parte com esta situação, sendo que a 30% reconhece a importância da gestão ambiental com o objetivo de prevenir o aparecimento de antibiorresistências. Salienta-se que o maior número de inquiridos sem opinião sobre o tema, reporta-se às questões sobre as consequências e gestão ambiental de resíduos de

antibióticos, revelando um aparente desconhecimento da causa-efeito a nível ambiental da utilização de antibióticos em produção pecuária, provavelmente por ser um tema menos abordado do que o aparecimento de genes resistentes e a sua transmissão. No entanto, a excreção destes resíduos a nível ambiental pode criar um reservatório de bactérias comensais resistentes que são igualmente transmitidas ao Homem e aos animais por diversas vias. As plantações cerealíferas e hortícolas, que produzirão alimento quer para o Homem, quer para o animal, representam uma dessas vias, quando atingidas por estes resíduos, através dos solos e águas subterrâneas (Love, 2011). Para além disso não se pode negligenciar o potencial efeito tóxico dos compostos antibióticos para a fauna e flora, uma vez que estes representando uma ameaça para as bactérias, são igualmente uma ameaça para os microrganismos do meio ambiente (Baguer, 2000).

Desta forma, há que considerar que os resíduos de antibióticos quer a nível de géneros alimentícios, quer a nível ambiental, são uma ameaça à saúde pública devido à grande capacidade de disseminação de bactérias resistentes que podem surgir por diversas vias e atingir os animais e o Homem, tornando a ameaça de ficarmos sem antibióticos eficazes disponíveis cada vez mais real (Gilchrist, 2007).

Apesar desta problemática não ser, de todo ignorada pelos produtores e veterinários, 96% dos inquiridos revela a imprescindibilidade da utilização destes compostos, sendo que 48% garante que a utilização profilática e/ou metafilática pode aumentar a eficiência produtiva da exploração, tendo no entanto em mente que a implementação de boas práticas de higiene e manejo poderão ser uma possibilidade para a redução da necessidade do recurso a antibióticos (70%). Assim, verifica-se que, apesar desta prática melhorar a eficiência produtiva das explorações, é sem dúvida imprescindível por diversos motivos, incluindo o facto da intensificação dos sistemas produtivos atuais propiciar a disseminação rápida de infeções gastrointestinais e respiratórias (Barcellos, 2009). No entanto, existe a consciência de que o investimento e o melhoramento das condições de biossegurança e higiene, são passos importantes para a redução da utilização de antibióticos. Isto justifica-se pelo facto destas práticas reduzirem ou eliminarem a exposição entre grupos de animais e entre o exterior e interior das explorações, bem como a redução de focos de infeção dentro da própria exploração (McEwen, 2002).

5. Conclusão

A utilização de antibióticos na alimentação dos animais de produção remonta aos anos 50, e é desde então, um pilar fundamental na manutenção de setores pecuários mais intensivos, como é o caso da suinicultura. Contudo, o uso indiscriminado e prolongado destas substâncias desencadeou o desenvolvimento genético de mecanismos, por parte das bactérias, para contornar a sua ação, levando ao aumento da emergência de bactérias resistentes e multirresistentes entre os animais, condicionando inclusive a sua utilização. Acresce à limitação da utilização, a progressiva ineficácia dos antibióticos disponíveis, bem como o facto de não existirem perspetivas de desenvolvimento de novas moléculas.

Impôs-se, assim, a necessidade de controlar as antibiorresistências e reduzir a utilização de antibióticos, sendo para isso, essencial a colaboração entre a medicina veterinária e medicina humana. Na UE existem vários países que têm os seus próprios programas de vigilância de resistências bacterianas, sendo possível dessa forma analisar a utilização dos mesmos nos diferentes países. Neste enquadramento, Portugal surge com uma utilização racional proporcionalmente ao efetivo suíno que detém, existindo países como a Itália, Espanha e Alemanha, com uma situação bem mais preocupante.

O êxito de resposta a esta problemática depende, essencialmente, de uma utilização prudente dos antibióticos, na qual estes compostos são apenas utilizados quando realmente necessário, devendo ser efetivamente uma medida complementar às boas práticas de manejo, vacinação, biossegurança e higiene. Existe também a necessidade de implementação de orientações de utilização de antibióticos, com o intuito de promover a utilização racional e consciente dos mesmos, definindo antibióticos de primeira, segunda e última escolha, de acordo com as infeções bacterianas passíveis de surgir em cada espécie animal e, preferencialmente recorrendo a antibióticos de espectro estreito.

Pensamos então que este estudo cumpriu com os objetivos a que se propôs, apurando aproximadamente 70% do consumo de antibióticos em produção animal, os quais são veiculados no AM e, caracterizando a nível nacional, o sistema de fabrico de AMs e as condições da sua utilização em suinicultura.

Relativamente ao consumo de antibióticos veiculados no AM em produção animal (suínos, bovinos, aves, ovinos, caprinos, coelhos e peixes), as substâncias mais utilizadas são, segundo este estudo, as tetraciclinas, os macrólidos e os β -lactâmicos, antibióticos para os quais as resistências reportadas na UE têm os níveis mais elevados.

A suinicultura constitui-se como o setor pecuário que mais consome antibióticos veiculados no AM. Em Portugal esta situação não é exceção, e tendo em consideração que a utilização de AMs na produção suinícola resulta essencialmente do seu fabrico por parte dos operadores autorizados para o efeito pela DGAV, os dados recolhidos neste trabalho para aquela espécie animal podem ser considerados como fiáveis e fidedignos da realidade nacional. O setor pecuário em causa tem inclusive vindo a diminuir a utilização de antibióticos veiculados como AM, proporcionalmente a um efetivo animal em crescimento, denunciando desta forma, uma resposta ao apelo para a redução da utilização destas substâncias. Os dados apurados permitiram ainda verificar que as substâncias mais utilizadas em suinicultura no ano de 2012 incluem-se nas classes das tetraciclina, dos macrólidos e das pleuromutilinas.

As tetraciclina são as substâncias para as quais os níveis de resistências são mais elevados. Contudo, quer os macrólidos, quer as pleuromutilinas, são substâncias para as quais têm vindo a crescer os níveis de resistências, o que se torna preocupante já que as mesmas são fundamentais para o tratamento de doenças que afetam profundamente a suinicultura. Aparentemente, a pressão comercial coloca as fases de recria e engorda de suínos, como aquelas que mais recorrem a antibióticos e, o acabamento como a fase que menos utiliza estas substâncias, o que se deve essencialmente à obrigatoriedade do cumprimento do intervalo segurança estabelecido, concorrendo para a garantia da produção de géneros alimentícios de origem animal isentos de resíduos.

Pese embora não tenha sido possível estabelecer uma relação direta entre a utilização de AMs e as condições de biossegurança das explorações avaliadas, os resultados obtidos sugerem a consciencialização de que a introdução de boas práticas de higiene e manejo, pode reduzir a necessidade do recurso a antibióticos.

A seleção dos antibióticos a utilizar, veiculados como AM, depende ao que parece da experiência do médico veterinário em situações anteriores, recaindo igualmente, sobre o intervalo de segurança da substância a administrar. No entanto a utilização é feita na sua maioria sem realização de antibiogramas, o que consequentemente poderá levar à utilização de antibióticos inadequados, por ineficácia destes para debelar o agente bacteriano em causa.

Mais se destacam as condições de fabrico de AMs em Portugal que, no geral, se encontram dentro dos requisitos de higiene e segurança preconizados e legalmente obrigatórios. No entanto há fatores que podem ser alvo de melhorias, tais como as condições de armazenamento e o controlo de qualidade das PMMs utilizadas e dos AMs produzidos. Concluindo, e tendo em consideração a ausência de dados sobre o consumo de antibióticos em Portugal, impera a necessidade de prever uma base de dados nacional sobre a sua

utilização a nível das explorações, e que esteja acessível não só às autoridades competentes nacionais mas também a nível internacional. A sua importância decorre da necessidade de avaliar a utilização prudente e racional de antibióticos em medicina veterinária, na persecução das políticas da UE no âmbito do lema “*Uma Só Saúde*”, com a consequente mais-valia na obtenção de um mercado mais competitivo quer nacional, quer internacionalmente.

“...with that privilege comes responsibility: to use the right drug, at the right dose, at the right time and for the right duration - in order to make sure that they stay effective for the future.”

(Nigel Gibbens - CVO, 2012 *in* vmd.defra.gov.uk)

IV – BIBLIOGRAFIA

- ABCS. (2011). Biosseguridade e ferramentas de controle sanitário In *Manual Brasileiro de Boas Práticas Agropecuárias na Produção de Suínos*. Brasília: ABCS. Acedido em Mai. 12, 2014, em http://www.issuu.com/revistaabcs/docs/manual_brasileiro_de_boas_praticas
- Anadón, A., Martínez-Larrañaga, M. & Frejo, M. (1999). Problemática actual de los antibióticos como promotores del crecimiento. *Anaporc* 188; 5-52.
- Andreasen, M. (2012). *O sistema dinamarquês para reduzir o consumo de antibióticos em porcos*. Acedido em Jan. 2, 2014, em <http://www.3tres3.com.pt/print/6324>
- Apifarma. (2014). Simposium Veterinário Apifarma: Óxido de Zinco. Acedido em Mai. 7, 2014, em <http://www.apifarma.pt/sites/simpvetgest/Lists/MedicamentosProd/Oxido%20zinco.PDF>
- Aryal, S. (2001). Antibiotic resistance: a concern to veterinary and human medicine. *Nepal Agriculture Research Journal*, 4 & 5, 66-70. Acedido em Fev. 15, 2014, em <http://nepjol.info/index.php/NARJ/article/download/4873/4039>
- Australian Government (2003). *Strategy for antimicrobial resistance surveillance in Australia*. The Department of Health. Acedido em Mai. 28, 2014, em <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-pubs-cdi-2003-cdi2704-htm-cdi2704c.htm>
- Australian Government (2007). *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin - Pilot surveillance program*. Department of Agriculture, Fisheries and Forestry. Acedido em Mai. 28, 2014, em http://www.daff.gov.au/data/assets/pdf_file/0004/950431/AMR-pilot-survey-report.pdf
- Baguer, A.J.; Jensen, J. & Krogh, P.H. (2000). Effects of the antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil fauna. *Chemosphere*, 40; 751-757.
- Barbosa, J. (2007). Plano Nacional de Controlo de Resíduos. *Revista Segurança e Qualidade Alimentar*, 3; 19-20. Acedido em Abr. 28, 2014, em <http://www.infoqualidade.net/SEQUALI/PDF-SEQUALI-03/Page%2019-21.pdf>
- Barbosa, T., & Levy, S. (2000). The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resistance Updates*, 3; 303-311. Acedido em Abr.17, 2014, em <http://www.public.asu.edu/~laserweb/woodbury/classes/bch561/papers/antibiotic%20%resistance%20general.pdf>
- Barcellos, D., Marques, B., Mores, T., Coelho, C. & Borowski, S. (2009). Aspectos práticos sobre o uso de antimicrobianos em suinocultura. *Acta Scientiae Veterinariae*, 37:1; 151-155. Acedido em Set. 16, 2013, em <http://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/17460/000719185.pdf>
- Baron, S. (1996). Genetics In R. K. Holmes & M. G. Jobling (Ed), *Medical Microbiology*. (4ªed) Acedido em Abr. 9, 2014, em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7627/>
- Barton, M. D. (2000). Antibiotic use in animal feed and its impact on human health. *Nutrition Research Reviews*, 13; 279-299. Acedido em Nov. 16, 2014, em <http://www.journals.cambridge.org/action/displayFulltext>
- Bennett, P. (2008). Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *British Journal of Pharmacology*, 153; 347-357. Acedido em Mar. 9, 2014, em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2268074/>

- Bogan, J., P., L., & Yoxall, A. (1983). *Pharmacological Basis of Large Animal Medicine*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- Bolsa do Porco. (2014). Cotação carcaça. Acedido em Dez. 28, 2014, em http://www.bolsadoporco.com/index.php?option=com_content&view=section&id=5&Itemid=54
- Braz, D. B., Costa, L. B., Berenchtein, B. T., Almeida, V. V. & Miyada, V. S. (2011). Acidificantes como alternativa aos antimicrobianos promotores do crescimento de leitões. *Arch. Zootec.*, 60:232; 745-756. Acedido em Abr. 4, 2014, em <http://www.scielo.isciii.es/pdf/azoo/v60n231/art62.pdf>
- Brumano, G. & Gattás, G. (2009). Implicações sobre o uso de antimicrobianos em rações de monogástricos. *Revista Eletrônica Nutritime*, 6 (3); 953-959. Acedido em Nov. 24, 2013, em http://www.nutritime.com.br/arquivos_internos/artigos/088V6N3P8953_959MAI2009_.pdf
- Canadian Government (2012). Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS) 2011 - Antimicrobial Resistance Short Report. Public Health Agency of Canada, Guelph, Ontario. Acedido em Mai. 28, 2014, em http://www.publications.gc.ca/collections/collection_2013/aspc-phac/HP2-4-2-2011-eng.pdf
- Cheeke, P. (2005). *Applied Animal Nutrition - Feeds and Feeding* (3rded). New Jersey: Pearson Education Inc.
- CIWF - Compassion in World Farming (2011). *Antibiotics in Animal Farming - Public Health and Animal Welfare*. Acedido em Fev. 17, 2014, em: http://www.ciwf.org.uk/includes/documents/cm_docs/2011/a/antibiotics_in_animal_farming.pdf
- Comissão Europeia (2003). Reflection Paper on Residues in foodstuffs of animal origin. Brussels, Belgium. Acedido em Jan. 26, 2014, em http://www.ec.europa.eu/health/veterinary-use/maximum-residue-limits/reflection-paper_en.htm
- Comissão Europeia (2008). Commission Staff Working Document on the Implementation of National Residue Monitoring Plans in the Member States in 2008. Brussels, 2010. Acedido em Fev. 18, 2014, em http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/residues/monitoring_en.htm
- Comissão Europeia (2009). Commission Staff Working Document on the Implementation of National Residue Monitoring Plans in the Member States in 2009. Brussels, 2010. Acedido em Fev. 18, 2014, em http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/docs/workdoc_2009_en.htm
- Comissão Europeia (2010). Commission Staff Working Document on the Implementation of National Residue Monitoring Plans in the Member States in 2010. Brussels. Acedido em Fev. 18, 2014, em http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/docs/workdoc_2010_en.htm
- Comissão Europeia (2011). Commission Staff Working Document on the Implementation of National Residue Monitoring Plans in the Member States in 2011. Brussels. Acedido em Fev. 18, 2014, em http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/docs/workdoc_2011_en.htm
- Comissão Europeia (2014). *Residues of Veterinary Medicinal Products - Control and Monitoring*. Acedido em Abr. 18, 2014, em http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/residues/control_en.htm
- Dancer, S. J., Shears, P. & Platt, D. J. (1997). Isolation and characterization of coliforms from glacial ice and water in Canada's high Arctic. *Journal of Applied Microbiology*, 82; 597-609. Acedido em Jan. 9, 2014, em <http://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2672.1997.tb03590.x/pdf>

- Costa, L.B.; Tse, M.L.P.; Miyada, V.S. (2007). Extratos vegetais como alternativas aos antimicrobianos promotores de crescimento para leitões recém-desmamados. *Revista Brasileira Zootecnia*, 36:3; 589-595. Acedido em Abr. 28, 2014, em <http://www.scielo.br/pdf/rbz/v36n3/a11v36n3.pdf>
- DANMAP (2013). DANMAP 2012 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Copenhagen: National Food Institute & National Veterinary Institute & Statens Serum Institut. Acedido em Jan. 17, 2014, em <http://www.danmap.org/Downloads/Reports.aspx>
- Davies, J. & Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74:3; 417-433. Acedido em Jan. 9, 2014, em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2937522/pdf/0016-10.pdf>
- D'Costa, V., Griffiths, E., & Wright, G. D. (2007). Expanding the soil antibiotic resistome: exploring environmental diversity. *Current Opinion in Microbiology*, 10; 481-489. Acedido em Abr. 18, 2014, em <http://academic.reed.edu/biology/>
- Decisão da Comissão 97/747/CE de 27 de Outubro que fixa o nível e a frequência de amostragem previstos pela Diretiva 96/23/CE do Conselho para pesquisa de determinadas substâncias e seus resíduos em certos produtos de origem animal. Jornal Oficial L303, p.12-15.
- Decreto-Lei nº148/2008 de 29 de Julho, respeitante ao código do medicamento veterinário. Diário da República - 1ª série (Nº145), p. 5048-5095
- Decreto-Lei nº151/2005 de 30 de Agosto, respeitante ao fabrico, distribuição e utilização dos alimentos medicamentosos. Diário da República - I Série A. (Nº166), p.5176-5183.
- Decreto-Lei nº 314/2009 de 28 de outubro, que altera o código do medicamento veterinário. Diário da República, 1ªsérie (Nº209), p.8106
- DEFRA (2009). Code of practice for the control of Salmonella during the production, storage and transport of compound feeds, premixtures, feed materials and feed additives. London: DEFRA. Acedido em Mai. 12, 2014, em <http://www.multimedia.food.gov.uk/multimedia/pdfs/committee/copsal.pdf>
- Delgado, C., Rosegrant, M., Steinfeld, H., Ehui, S. & Courbois, C. (1999). *Livestock to 2020: the next food revolution*. Food, Agriculture and Environment Discussion Paper 28. International Food Policy Research Institute & Food and Agriculture of the United Nations & International Livestock Research Institute. Acedido em Mai. 10, 2014, em <http://www.books.google.pt/books>
- DGAV (2008). Resultados Plano nacional de Controlo de Resíduos (PNCR) 2008. Direção Geral de Veterinária - Direção de Serviços de Higiene Pública Veterinária. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas.
- DGAV (2009). Resultados Plano nacional de Controlo de Resíduos (PNCR) 2009. Direção Geral de Veterinária - Direção de Serviços de Higiene Pública Veterinária. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas.
- DGAV (2010). Resultados Plano nacional de Controlo de Resíduos (PNCR) 2010. Direção Geral de Veterinária - Direção de Serviços de Higiene Pública Veterinária. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas.
- DGAV (2011). Resultados Plano nacional de Controlo de Resíduos (PNCR) 2011. Direção Geral de Veterinária - Direção de Serviços de Higiene Pública Veterinária. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas.

- DGAV (2013). Declaração de Existências de Suínos, 2013. Cedido por Direção Geral de Alimentação e Veterinária, a Out. 31, 2014.
- DGAV (2014). Manual boas práticas: fabrico, distribuição e utilização de alimentos medicamentosos. Lisboa: Direção Geral de Alimentação e Veterinária
- DGSANCO (2010). Evaluation of the EU legislative framework in the field of medicated feed - Final report. Evaluation framework contract Lot 3 (Food Chain), Brussels. Acedido em Mar. 24, 2014, em http://ec.europa.eu/food/food/animalnutrition/labelling/medicated_feed_report_20100224.pdf
- DGSANCO (2011). Communication from the Commission to the European Parliament and the Council: Action plan against the rising threats from antimicrobial resistance. Brussels. Acedido em Mar. 17, 2014, em http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf
- DGSANCO (2014). European Union: Register of feed additives pursuant to Regulation (EC) nº 1831/2003. 185th Ed. Acedido em Mai. 1, 2014, em http://ec.europa.eu/food/food/animalnutrition/feedadditives/comm_register_feed_additives_1831-03.pdf
- Dibner, J. J. & Richards, J. D. (2005). Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poultry Science*, 84; 634-643. Acedido em Jan. 5, 2014, em <http://www.ps.fass.org.content/84/4/634.long>
- Diretiva 82/2001/CEE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro, respeitante ao código comunitário relativo aos medicamentos de uso veterinário. Jornal Oficial L311, p.1-66
- Diretiva 96/23/CEE do Conselho Europeu de 29 de Abril, relativa às medidas de controlo a aplicar a certas substâncias e aos resíduos nos animais vivos e respetivos produtos e que revoga as Diretivas 85/358/CEE e 86/469/CEE e as Decisões 89/187/CEE e 91/664/CEE. Jornal Oficial L12, p.10.
- Diretiva 70/524/CEE do Conselho Europeu, de 23 de Novembro de 1970, relativa aos aditivos na alimentação para animais. Jornal Oficial L270, p.82-98.
- Diretiva 92/18/CEE do Conselho Europeu de 20 de Março, que altera o anexo à Diretiva 81/852/CEE do conselho, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos veterinários. Jornal Oficial L97
- Diretiva 90/167/CEE do Conselho Europeu de 26 de Março, que estabelece as condições de preparação, colocação no mercado e utilização dos alimentos medicamentosos para animais na Comunidade. Jornal Oficial L 92, p.42-48.
- Dominguez, A. L.; Rodrigues, L. R.; Lima, N. M.; Teixeira, J. A. (2013). An overview of the recent developments on fructooligosaccharide production and applications - *Food Bioprocess Technology*. Acedido em Jul. 23, 2014, em http://www.repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/27832/1/dominguez_2013.pdf
- Doyle, M. E. (2001). Alternatives to antibiotic use for growth promotion in animal husbandry. *FRI Briefings - Food Research Institute*, University of Wisconsin-Madison. Acedido em Abr. 28, 2014, em <http://www.fri.wisc.edu/docs/pdf/antibiot.pdf>
- Dewulf, J.; Ribbens, S.; Laanen, M.; Gelaude, P. (2014) *Biocheck program - prevention is better than cure!*, Gent University, Bélgica. Acedido em Abr. 30, 2014 em <http://www.biocheck.ugent.be/v4/home/>

- ECDC (2013). *Antimicrobial resistance surveillance in Europe - Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2012*. Acedido em Mar. 16, 2014, em http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/Pages/index.aspx
- EFSA & ECDC (2014). Antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2012 - European Union Summary Report. *EFSA Journal*, 12:3; 3590. Acedido em Mar. 14, 2014, em <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3590.htm>
- EFSA & EMA. (2009). Joint Opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. *EFSA Journal*, 7:11; 1372. Acedido em Mar. 14, 2014, em <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1372.htm>
- EMA (2011). *Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health*. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Acedido em Abr. 9, 2014, em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf
- EMA (2013). *Sales of Veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011. Third ESVAC report*. EMA-Veterinary Medicines Division. Acedido em Mar. 23, 2014, em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/10/WC500152311.pdf
- EMA (2014). *Reflection paper on the use of pleuromutilins in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health*. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Acedido em Abr. 9, 2014, em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500161930.pdf
- FAO (2009). High-level expert forum - How to feed the world in 2050. Rome 12-13 October. Acedido em Mai. 10, 2014, em http://www.fao.org/fileadmin/templates/wsfs/docs/Issues_papers/HLEF2050_Global_Agriculture.pdf
- FAOstat (2012). Livestock Primary Production. Acedido em Jan. 19, 2014, em <http://www.faostat3.fao.org/faostat-gateway/>
- FDA (2014). National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS). EUA: FDA, CDC & USDA. Acedido em Mai. 28, 2014, em <http://www.fda.gov/Animalveterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/default.htm>
- FEFAC (2009). European Feed Manufacturers Guide (EFMC): A community guide to good practice for the EU industrial compound feed and premixtures manufacturing sector for food producing animals. Version 1.1. November 2009., p. 55. Acedido em Jun. 9, 2014, em <http://www.fefac.eu/files/25125.pdf>
- Freitas, L., Lopes, D., Freitas, A., Carneiro, J., Corassa, A., Pena, S. & Costa, L. F. (2006). Avaliação de ácidos orgânicos em dietas para leitões de 21 a 49 dias de idade. *Revista Brasileira Zootecnia*, 35:4; 1711-1719. Acedido em Abr. 28, 2014, em http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-35982006000600019&script=sci_arttext
- FVE (1999). Antibiotic Resistance & Prudent Use of Antibiotics in Veterinary Medicine. Acedido em Dez. 28, 2014, em <http://www.fve.org/news/publications/pdf/antibioen.pdf>
- Giguère, S., Prescott, J. F., Baggot, J., Walker, R., & Dowling, P. (2013). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine* (5ª ed.). Iowa, USA: John Wiley & Sons, Inc.

- Gilchrist, M., Greko, C., Wallinga, D., Beran, G., Rilley, D. & Thorne, P. (2007). The potencial role of concentrated animal feeding operations in infectious disease epidemics and antibiotic resistance. *Enviromental Health Perspectives*, 115:2; 313-316. Acedido em Jan. 9, 2014, em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1817683/>
- Guardabassi, L.; Jensen, L. B.; Kruse, H. (2008) Orientações para o uso de antimicrobianos em suínos In *Guia de Antimicrobianos em Veterinária* (p. 133-156). Artmed, Porto Alegre, Brasil. Acedido em Abr. 29, 2014, em <http://www.books.google.pt/books>
- Gustafson, R. & Bowen, R. (1997). Antibiotic use in animal agriculture. *Journal of Applied Microbiology*, 83; 531-541. Acedido em Dez. 4, 2013, em <http://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2672.1997.00280.x/pdf>
- Hendriksen, R., Mevius, D., Scroeter, A., Teale, C., Jouy, E., Butaye, P., Franco, A., Utinane, A., Amado, A., Moreno, M., Greko, C., Stark, K., Berghold, C., Myllyniemi, A., Hoszowski, A., Sunde, M., Aarestrup, F.M. (2008). Ocurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002-2004: the ARBAO-II Study. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 50:19. Acedido em Abr. 18, 2014, em <http://www.actavetscand.com/content/50/1/19>
- Herrman, T., & Sundberg, P. (2002). Medicated Feed Additives for Swine - Feed Manufacturing (MF-2042). *Department of Grain Science and Industry of Kansas State University*. Acedido em Dez. 18, 2013, em <http://www.oznet.ksu.edu/grsiext>
- Hirsh, C. D. & Zee, Y. C. (2003). *Microbiologia Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.
- Hoefler, J., Luecke, R., Thorp, F. & Johnston, R. L. (1952). The effect of terramycin on the growth of pigs fed different levels of protein. *Journal of Animal Science*, 11; 455-458. Acedido em Jan. 7, 2014, em <http://www.journalofanimalscience.org/content/11/3/455>
- INE (2013). Estatísticas Agrícolas 2012. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, I.P. Acedido em Dez. 19, 2013, em http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes
- Infarmed (2014). *Prontuário Terapêutico Online*. 10ªEd. Acedido em Fev. 7, 2014, em <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>
- Jacela, J. Y.; DeRouchey, J. M.; Tokach, M. D.; Goodband, R. D.; Neelsen, J. L.; Renter, D. G.; Dritz, S. S. (2010). Feed additives for swine: Fact sheets – prebiotics and probiotics, and phytogenics. *Journal of Swine Health and Production*, 18:3; 132-136. Acedido em Jul. 23, 2014, em <https://www.aasv.org/shap/issues/v18n3/v18n3p132.pdf>
- Jones, F. T. & Ricke, S. (2003). Observations on the History of the Development of Antimicrobials and Their Use in Poultry Feeds. *Poultry Science*, 82; 613-617. Acedido em Dez. 28, 2013, em <http://www.ps.fass.org/content/82/4/613.long>
- Kiser, J. (1976). A perpesctive on the use of antibiotics in animal feeds. *Journal of Animal Science*, 42; 1058-1072. Acedido em Jan. 3, 2014, em <http://www.journalofanimalscience.org/content/42/4/1058>
- Langois, B., Dawson, K. A., Cromwell, G. & Stahly, T. (1986). Antibiotic resistance in pigs following a 13 year ban. *Journal of Animal Science*, 62; 18-31. Acedido em Fev. 3, 2014, em http://www.journalofanimalscience.org/content/62/Supplement_3/18
- Lesic, B., Lépine, F., Déziel, E., Zhang, J., Zhang, Q., Padfield, K., Castonguay, M., Milot, S., Stachel, S., Tzika, A. A., Tompkins, R.G., Rahme, L. G. (2007). Inhibitors of Pathogen Intercellular Signals as Selective Anti-Infective Compounds. *PLOS Pathogens*, 3:9; 1229-1239. Acedido em Abr. 13, 2014, em <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.003012>

- Levy, S. B. (1998). The challenge of antibiotic resistance. *Scientific American*, 46-53. Acedido em Jul. 23, 2014, em <http://www.schimizzi.cmswiki.wikispaces.net/file/view/antibiotic%20resistance.pdf/493751958/antibiotic%20resistance.pdf>
- Looft, T., Johnson, T., Allen, H., Bayles, D., Alt, D., Stedtfeld, R., Sul, W.J., Stedtfeld, T., Chai, B., Cole, J.R., Hashsham, S. & Tiedje, J. (2012). In-feed antibiotic effects on the swine intestinal microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 5; 1691-1696. Acedido em Mar. 4, 2014, em <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1120238109>
- Love, D., Davis, M., Bassett, A., Gunther, A. & Nacjman, K. (2011). Dose imprecision and resistance: free-choice medicated feeds in industrial food animal production on the united states. *Environmental Health Perspectives*, 119:3; 279-283. Acedido em Jan. 14, 2014, em <http://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3059987/pdf/ehp-119-279.pdf>
- Lynas, L., Currie, D., McCaughey, J., McEvoy, J.D.G. & Kennedy, D.G. (1998). Contamination of animal feedingstuffs with undeclared antimicrobial additives. *Feed Additives & Contaminants*, 15:2; 162-170. Acedido em Mai. 10, 2014, em <http://www.tandfonline.com/doi/ref/10.1080/02652039809374626#tabModule>
- MARAN (2013). *Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2012*. National Institute for Public Health and Environment, Ministry of Health, Welfare and Sport. Acedido em Abr. 23, 2014, em http://www.wageningenur.nl/upload_mm/7/8/9/52388c6c-858c-483c-b57d-227029fe778a_005738_Nethmap_2013%20def_web.pdf
- Mathew, A., Cissel, R. & Liamthong, S. (2007). Antibiotic resistance in bacteria associated with food animals: a united states perspective of livestock production. *Foodborne Pathogens and Disease*, 4:2; 115-133. Acedido em Dez. 4, 2013, em <http://www.online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/fpd.2006.0066>
- McEwen, S., & Fedorka-Cray, P. J. (2002). Antimicrobial use and resistance in animals. *Clinical Infectious Diseases*, Suplm.3,34; 93-106. Acedido em Set. 16, 2013, em <http://cid.oxfordjournals.org>
- Menin, A., Reck, C., Pilati, C., & Trevisan, G. (2008). Resíduos de Serviços de Saúde Animal e Possíveis Indicadores de Contaminação Ambiental em Granjas de Suínos de Santa Catarina-SC. *Veterinária Notícias*, 14:2; 41-48. Acedido em Mai. 1, 2014, em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782008000600030
- Moore, P. R., Evenson, A., Luckey, T. D., McCoy, E., Elvehjem, C. A. & Hart, E. (1946). Use of sulfasuxidine, streptothricin and streptomycin in nutritional studies with the chick. *The Journal of Biological Chemistry*, 165; 437-441. Acedido em Jan. 7, 2014, em <http://www.jbc.org/content/165/2/437.citation>
- Moreno, D. M. (2008). Salud Publica: Red de Vigilancia Veterinaria de Resistencias a Antimicrobianos. Acedido em Dez. 18, 2014, em <http://www.colvema.org/PDF/3844redvav.pdf>
- Moreno, C.; González, R.; Beltrán, C. (2009). Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *Revista Otorrinolaringol.Cir. Cabeza Cuello*, 69; 185-192.
- Morley, P., Apley, M., Besser, T., Burney, D., Fedorka-Cray, P., Papich, M., Traub-Dargatz, J. L. & Weese, J. S. (2005). Antimicrobial Drug Use in Veterinary Medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19; 617-629.
- Muhammad, F., Akhtar, M., Rahman, Z., Javed, I. & Anwar, M. (2009). Role of veterinarians in providing residue-free animal food. *Pakistan Veterinary Journal*, 29:1; 42-46. Acedido em Abr. 27, 2014, em http://www.pvj.com.pk/pdf-files/29_1/42-46.pdf

- Neumann, E. J.; Ramirez, A.; Schwartz, K. J. (2013) Ileitis In *Swine Disease Manual*. AASV 4^{ed} Acedido em Abr. 29, 2014, from Iowa State University - College of Veterinary Medicine website: em <http://vetmed.iastate.edu/vdpam/new-vdpam-employees/food-supply-veterinary-medicine/swine/swine-diseases>
- Nisha, A. (2008). Antibiotic residues - a global health hazard. *Veterinary World*, 1:12; 375-377. Acedido em Abr. 28, 2014, em <http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=4320>
- OECD-FAO (2013). Agricultural Outlook 2013-2022 Highlights. Acedido em Fev. 25, 2014, em <http://www.oecd.org/site/oecd-faoagriculturaloutlook/publication.htm>
- Oetting, L., Utiyama, C., Giani, P., Ruiz, U. & Miyada, V. (2006). Efeitos de extratos vegetais e antimicrobianos sobre a digestibilidade aparente, o desempenho, a morfometria dos órgãos e a histologia intestinal de leitões recém-desmamados. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 35:4; 1389-1397. Acedido em Abr. 28, 2014, em http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-35982006000500019&script=sci_arttext
- Palermo-Neto, J. (2007). O problema do uso inadequado de antibióticos na produção de suínos. *Acta Scientiae Veterinariae*, 35; S1-S8. Acedido em Nov. 18, 2013, em http://www.suिनotec.com.br/arquivos_edicao/II_SINSUI2007_26_Palermo_Neto.pdf
- Papatsiros, V. G., Christodouloupoulos, G. & Filippopoulos, L. (2012). The Use of organic acids in monogastric animals (swine and rabbits). *Journal of Cell and Animal Biology*, 6:10; 154-159. Acedido em Abr. 28, 2014, em http://www.academicjournals.org/article/article1380287392_Papatsiros%20et%20al.pdf
- Parlamento Europeu (1998). Resolução sobre o uso de antibióticos na alimentação animal. Minuta da Sessão de 15 de Maio de 1998. Parte II. Item 5. Jornal Oficial C167, pp.306-307.
- Pedersen, K., Aarestrup, F., Jensen, N., Bager, F., Jensen, L., Jorsal, S. N., Nielsen, T.K., Hansen, H. C., Meyling, A., Wegener, H. C. (1999). The need for a veterinary antibiotic policy. *The Veterinary Record*, 145:2; 50-53.
- Perestrelo-Vieira, R.; Sobestiansky, J.; Barcellos, D.; Perestrelo-Vieira, H. (2001) *Doença dos Suínos*. (2^aed) Lisboa: Publicações Ciência e Vida. p. 92, 112-113, 372, 293-297
- Pijpers, A., Schoevers, E., Van Gogh, H., Van Leengoed, L., Visser, I. J., Van Miert, A. & Verheijden, J.H. (1991). The influence of disease on feed and water consumption and on pharmacokinetics of orally administered oxytetracycline in pigs. *Journal of Animal Science*, 69; 2947-2954. Acedido em Fev. 4, 2014, em <http://www.journalofanimalscience.org/content/69/7/2947>
- Pluske, J., Dividich, J. L., & Verstegen, M. W. (2003). *Weaning the Pig - Concepts and Consequences*. Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Portal DGAV^a (2014) *Plano Nacional de Controlo de Resíduos (PNCR) - Relatórios Anuais*. Acedido em Mar. 2, 2014, em <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=19631&cboui=19631>
- Portal DGAV^b (2014) *Lista de Pré-misturas Medicamentosas (PMM) autorizadas*. Acedido em Mar. 27, 2014, em <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=17171&cboui=17171>
- Quinn, P., Markey, B., Carter, M., Donnelly, W. & Leonard, F. (2005). *Microbiologia veterinária e Doenças Infecciosas*. Porto Alegre:Artmed.
- Radhouani, H., Silva, N., Poeta, P., Torres, C., Correia, S. & Igrejas, G. (2014). Potential impact of antimicrobial resistance in wildlife, environment, and human health. *Frontiers in Microbiology*. 5:23

- Raffa, R., Ianuzzo, J. R., Levine, D., Saeid, K. K., Schwartz, R. C., Sucic, N. T., Terleckyj, O. D., Young, J. M. (2005). Bacterial communication ("Quorum Sensing") via ligands and receptors: a novel pharmacologic target for the design of antibiotic drugs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 312:2; 417-423. Acedido em Abr. 13, 2014, em <http://jpet.aspetjournals.org/content/312/2/417.long>
- Regulamento (CE) nº37/2010 da Comissão de 22 de Dezembro de 2009, relativo a substâncias farmacologicamente ativas e respetiva classificação no que respeita a limites máximos de resíduos nos alimentos de origem animal. Jornal Oficial L 15, p.1.
- Regulamento (CE) nº 183/2005 do Parlamento e do Conselho de 12 de Janeiro, que estabelece requisitos de higiene dos alimentos para animais. Jornal Oficial L 35, p.1-22.
- Regulamento (CE) nº1831/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho de 22 de Setembro de 2003, relativo aos aditivos destinados à alimentação animal. Jornal Oficial L 268, p.29.
- Regulamento (CE) nº 2821/98 do Conselho de 17 de Dezembro que altera, no que respeita à retirada da autorização de certos antibióticos, a Directiva 70/524/CEE relativa aos aditivos na alimentação para animais. Jornal Oficial L 351, pp.4-8.
- Regulamento (CE) nº2377/90 do Conselho de 26 de Junho, que prevê um processo comunitário para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal. Jornal Oficial L224, p.1-142
- Regulamento (CE) nº 767/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 13 de Julho de 2009, relativo à colocação no mercado e à utilização de alimentos para animais, que altera o Regulamento (CE) nº 1831/2003 e revoga as Directivas 79/373/CEE do Conselho, 80/511/CEE da Comissão 82/471/CEE do Conselho, 83/228/CEE do Conselho, 93/74/CEE do Conselho, 93/113/CE do Conselho e 96/25/CE do Conselho e a Decisão 2004/217/CE da Comissão. Jornal Oficial L229, p.1.
- RUMA (2004). *Guidelines: responsible use of antimicrobials in pig production*. RUMA Alliance. Acedido em Nov. 16, 2013, em <http://www.ruma.org.uk/guidelines/antimicrobials/short/pig.pdf>
- Salyers, A. A., Gupta, A. & Wang, Y. (2004). Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends in Microbiology*, 12:9; 412-416. Acedido em Abr. 18, 2014, em http://www.haslberger.eu/images/stories/FoodBacteriaHealth/intest_res.pdf
- Schmitt, H. & Rombke, J. (2008). The ecotoxicological effects of pharmaceuticals (antibiotics and antiparasiticide) in the terrestrial environment - a review In K. Kummerer (Ed.), *Pharmaceuticals in Environment* (p.285 - 303). Berlin: Springer Berlin Heidelberg. Acedido em Jun. 4, 2014 em <http://link.springer.com/book/10.1007/978-3-540-74664-5>
- Seri, H. I. (2013). *Introduction to veterinary drug residues: hazards and risks*. Veterinary Drug Residues in Food Derived from Animals Workshop 26-27th May 2013. The National Medicinal and Poisons Board, Khartoum, Sudan. Acedido em Fev. 24, 2014, em http://www.sustech.edu/staff_publications/2013070315212363.pdf
- Serratos, J., Blass, A., Rigau, B., Mongrell, B., Rigau, T., Tortadès, M., Tolosa, E., Aguilar, C., Ribó, O. & Balagué, J. (2006). Residues from veterinary medicinal products, growth promoters and performance enhancers in food-producing animals: a European Union perspective. *Revue Scientifique et Technique Office International des Epizooties*, 25:2; 637-653. Acedido em Mar. 8, 2014, em <http://www.oie.int/doc/ged/D3547.PDF>
- Silley, P., Simjee, S. & Schwarz, S. (2012). Surveillance and monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic consumption in humans and animals. *Revue Scientifique et Technique Office International des Epizooties*, 31:1; 105-120. Acedido em Mar. 8, 2014, em <http://www.oie.int/doc/ged/D11794.PDF>

- Smith, D. H. (1967). R factor infection of escherichia coli lyophilized in 1946. *Journal of Bacteriology - American Society for Microbiology*, 94:6; 2071-2072. Acedido em Jan. 9, 2014, em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC276944/pdf/jbacter00407-0295.pdf>
- Smith, D., Harris, A., Johnson, J., Silergeld, E. & Morris, J. (2002). Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 99:9; 6434-6439. Acedido em Mar. 9, 2014, em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC122966/>
- Sousa, M., Silva, N., Igrejas, G., Silva, F., Sargo, R., Alegria, N., Benito, D., Gómez, P., Lozano, C. d., Gómez-Sanz, E., Torres, C., Caniça, M., Poeta, P. (2014). Antimicrobial resistance determinants in *Staphylococcus* spp. recovered from birds of prey in Portugal. *Veterinary Microbiology*.
- Starr, M. P. & Reynolds, D. M. (1951). Streptomycin resistance of coliform bacteria from turkeys fed streptomycin. *American Journal of Public Health*, 41; 1375-1380. Acedido em Jan. 5, 2014, em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1525794/pdf/amjphn00429-0046.pdf>
- Stegé, H., Bager, F., Jacobsen, E. & Thøgersgaard, A. (2003). VETSTAT - the danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals. *Preventive Veterinary Medicine*, 57; 105-115. Acedido em Abr. 19, 2014, em <http://www.researchgate.net>
- Suryanarayana, M., Suresh, J. & Rajasekhar, M. Organic Acids in Swine Feeding - A Review. *Agricultural Science Research Journals*, 2:9; 523-533. Acedido em Abr. 28, 2014, em <http://resjournals.com/ARJ/Pdf/2012/Sept/Suryanarayana%20et%20al.pdf>
- SVARM (2012). *Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human Medicine & Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring 2012 (SWEDRES/SVARM)*. Acedido em Mar. 3, 2014, em: <http://www.sva.se/en/Antibiotika/SVARM-reports/>
- Swedish Government (1997). *Report on antimicrobial feed additives*. Ministry for Rural Affairs. SOU 1997:132. Acedido em Fev. 5, 2014, em <http://www.government.se/sb/d/574/a/54899>
- Terrill, S. W., Becker, D. E., Adams, C. & Meade, R. J. (1952). Response of growing-fattening pigs to bacitracin, aureomycin and other supplements. *Journal of Animal Science*, 11; 84-91. Acedido em Jan. 15, 2014, em <http://www.journalofanimalscience.org/content/11/1/84.full.pdf>
- Thacker, P. (2013). Alternatives to antibiotics as growth promoters for use in swine production: a review. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 4; 35. Acedido em Mar. 4, 2014 em, <http://www.jasbsci.com/content/4/1/35>
- Universidade de Ghent (2014). *Biocheck Program*. Acedido em Abr. 2, 2014, em <http://www.biocheck.ugent.be/v4/home/>
- USDA (2013). *Livestock and Poultry: World Markets and Trade*. Foreign Agricultural Service, Office of Global Analysis. Acedido em Dez. 28, 2014, em <http://www.apps.fas.usda.gov>
- Van den Bogaard, A. & Stobberingh, E. (2000). Epidemiology of resistance to antibiotics - links between animals and humans. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 14; 327-335. Acedido em Jan. 9, 2014, em http://www.KeepAntibioticsWorking.com/new/KAWfiles/64_2_72936.pdf
- Van den Bogaard, A., London, N., Driessen, C. & Stobberingh, E. (2001). Antibiotic resistance of faecal escherichia coli in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 47; 763-771. Acedido em Jan. 9, 2014, em <http://www.jac.oxfordjournals.org/content/47/6/763.full.pdf>
- Vissek, W. J. (1978). The mode of growth promotion by antibiotics. *Journal of Animal Science*, 46; 1447-1469. Acedido em Jan. 7, 2014, em <http://journalofanimalscience.org/content/46/5/1447>

- Wages, D. P. (2008). Antimicrobial Therapy In Y. M. Saif, A. M. Fadly, J. R. Glisson, L. R. Dougald, L.K. Nolan, D.E. Swayne (Eds), *Disease of Poultry*. (12thed). (pp. 42-46) Iowa: Balckwell Publishing
- Wahlstrom, R. C., Cohn, E. M., Terrill, S. W. & Johnson, B. C. (1952). Growth effect of various antibiotics on baby pigs fed synthetic rations. *Journal of Animal Science*, 11; 449-454. Acedido em Jan. 7, 2014, em <http://www.journalofanimalscience.org/content/11/3/449>
- Walton, J. (1986). Impact of antibiotic restrictions in animal production on public health. *Journal Animal Science*, 62:3; 74-85. Acedido em Jan. 6, 2014, em http://www.animal-science.org/content/62/Supplement_3/74.full.pdf+html
- Watanabe, T. (1963). Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 27:1; 87-115. Acedido em Jan. 29, 2014, em <http://www.mmlbr.asm.org/content/27/1/87.citation>
- Webb, V. & Davies, J. (1993). Antibiotic preparations contain DNA: a source of drug resistance genes?. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37:11; 2379-2384. Acedido em Feb. 2, 2014, em <http://www.aac.asm.org/content/37/11/2379>
- WHO (1997). *The world health report 1997 - conquering suffering, enriching humanity*. Geneva: WHO Office of World Health Reporting. Acedido em Mar. 6, 2014, em <http://www.who.int/whr/1997/en/>
- WHO (2011). *Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in europe*. Copenhagen: WHO Regional Official for Europe. Acedido em Abr. 13, 2014, em http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/136454/e94889.pdf
- WHO (2014). Antimicrobial resistance. Fact sheet nº194. Copenhagen: WHO media centre. Acedido em Jul, 20, 2014 em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
- Willey, J., Sherwood, L., & Woolverton, C. J. (2008). *Prescott, Harley and Klein's Microbiology* (7^o ed.). Nova Iorque: McGraw-Hill.
- Woodward, K. (2009). *Veterinary Pharmacovigilance - Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products*. West Sussex, UK: Blackwell Publishing.

V – ANEXOS

ANEXO I – Inquérito realizado aos fabricantes industriais de AMs



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA
E DO MAR



Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação

Divisão de Alimentação Animal

ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS

A utilização de Alimentos Medicamentosos (AM) é um ponto chave em produção animal, sem a qual a eficiência produtiva poderá estar condicionada, tendo em consideração a necessidade de medidas profiláticas e metafiláticas, bem como de tratamentos coletivos adequados à manutenção da saúde animal. O uso de AM deverá ser contido adequado à espécie animal de destino, ao panorama e características da produção nacional, não esquecendo a correta aplicação das apropriadas medidas de manejo.

Para o efeito, deve-se recorrer a AM que respeitem os requisitos regulamentares em vigor, entre os quais se destacam, a utilização de Pré-misturas Medicamentosas (PMM) devidamente autorizadas, a aprovação dos estabelecimentos de fabrico ou de distribuição de AM, para além das devidas disposições de rotulagem, de colocação no mercado e de utilização.

Tendo estas premissas em consideração, deparamo-nos com a necessidade de uma informação mais rigorosa quanto ao fabrico de AM, na perspetiva do progresso e aperfeiçoamento da produção pecuária nacional, da desejada proteção da saúde e bem-estar animal e consequentemente da salvaguarda da saúde pública.

Impõe-se, assim, a recolha de dados, quer a nível do fabrico quer a nível da produção animal, mediante a realização do presente estudo epidemiológico para um conhecimento conciso e realista da utilização dos AM.

Dado que o conhecimento da utilização adequada e consciente dos AM se torna uma mais valia para o setor e, considerando as responsabilidades dos operadores do setor dos alimentos para os animais previstas pelo artigo 20º do Regulamento (CE) Nº 178/2002, do Parlamento Europeu

CARACTERIZAÇÃO DO FABRICO

1. Segundo as espécies animais de destino descriminadas, indique as quantidades (TON) de Alimentos Medicamentosos produzidas nos últimos 3 anos (2010-2012):

	2010 (TON)	2011 (TON)	2012(TON)
Suínos			
Aves			
Bovinos			
Ovinos			
Caprinos			
Coelhos			
Peixes			

2. O fabrico dos Alimentos Medicamentosos é realizado:

De acordo com a solicitação do cliente (mediante prescrição médico-veterinária)	<input type="checkbox"/>
Produção regular para manutenção de existências	<input type="checkbox"/>
Ambas	<input type="checkbox"/>

3. A origem das Pré-misturas Medicamentosas utilizadas no fabrico dos Alimentos Medicamentosos é:

Nacional	<input type="checkbox"/>
Trocas intra-comunitárias	<input type="checkbox"/>

Países Terceiros	<input type="checkbox"/>
------------------	--------------------------

BOAS PRÁTICAS DE FABRICO

4. Quais as medidas técnico-organizacionais para evitar contaminações cruzadas nas linhas de produção implementadas na fábrica?

Linhas de fabrico separadas	<input type="checkbox"/>
Adição automatizada das PMM no alimento composto	<input type="checkbox"/>
Sequências interditas de fabrico	<input type="checkbox"/>
Limpeza de circuitos (<i>Flushing</i>)	<input type="checkbox"/>

4.1. Com que frequência realiza este processo:

No final de cada lote de produção	<input type="checkbox"/>	
Outra	<input type="checkbox"/>	Descrimine:
Testes de contaminação cruzada	<input type="checkbox"/>	

4.2. Com que frequência realiza este processo:

Anualmente	<input type="checkbox"/>	
Outra	<input type="checkbox"/>	Descrimine:

5. Aquando da avaliação dos perigos no processo de fabrico de Alimentos Medicamentosos, a adição das Pré-misturas Medicamentosas foi contemplada como ponto crítico?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

5.1. Decorrente dessa avaliação, a adição da Pré-mistura Medicamentosa foi constituída um PCC (Ponto Crítico de Controlo)?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

5.1.1. Se sim, foram definidos limites críticos e medidas corretivas?

Não	<input type="checkbox"/>	
Sim	<input type="checkbox"/>	Descrimine:

5.1.2. O controlo do PCC está previsto no controlo de qualidade?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

6. Está complementado no controlo de qualidade o doseamento da substância ativa veiculada na Pré-mistura Medicamentosa?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

6.1. Qual a frequência com que é feito?

ARMAZENAMENTO

7. As Pré-misturas Medicamentosas e Alimentos Medicamentosos são conservadas em:

7.1. Local próprio segregado, de acesso restrito e identificado

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

7.2. Condições de temperatura e humidade controladas

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

7.2.1 Se sim, como é efetuado o respetivo registo?

Registo manual	<input type="checkbox"/>
Registo contínuo	<input type="checkbox"/>

7.2.2. Os Dispositivos de Medição e Medida (DMM) (ex.:sonda, termohigrómetro,etc) são calibrados regularmente?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

7.2.2.1. Se sim, com que periodicidade?

7.3. Quais os respetivos limites definidos?

Temperatura: °C Humidade: %

7.3.1 Quais as medidas corretivas a aplicar caso estes limites não sejam cumpridos?

7.4. É aplicado o princípio *First in-First out* no armazenamento dos Alimentos Medicamentosos?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

COLOCAÇÃO NO MERCADO

8. A produção de Alimentos Medicamentosos é destinada:

Ao mercado nacional	<input type="checkbox"/>
À exportação (incluindo trocas intra-comunitárias)	<input type="checkbox"/>
Ambas	<input type="checkbox"/>

9. A venda dos Alimentos Medicamentosos é efetuada:

Diretamente ao detentor dos animais	<input type="checkbox"/>
A distribuidores nacionais autorizados	<input type="checkbox"/>
Ambos	<input type="checkbox"/>

ROTULAGEM

10. Relativamente à Rotulagem dos Alimentos Medicamentosos, esta é constituída por:

Rótulo Único que inclui as disposições de rotulagem para alimentos compostos (Reg.767/2009) e para alimentos medicamentosos (DL. 151/2005)	<input type="checkbox"/>
Rótulo de alimento medicamentoso individualizado do rótulo de alimento composto que incorpora	<input type="checkbox"/>

REGISTOS

11. O arquivo de cópias das prescrições médico-veterinárias de Alimentos Medicamentosos é mantido durante:

< 5anos ☐

5 anos	<input type="checkbox"/>	
Outra	<input type="checkbox"/>	Descreva:

12. O arquivo dos registros que permitem a rastreabilidade das Pré-misturas Medicamentosas adquiridas pelo estabelecimento é mantido durante:

< 5anos	<input type="checkbox"/>	
5 anos	<input type="checkbox"/>	
Outra	<input type="checkbox"/>	Descreva:

ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS FABRICADOS

13. Reportando-se exclusivamente à produção do ano anterior (2012), e para cada Alimento Medicamentoso (AM) produzido nessa fábrica, em função da fase de produção/espécie animal de destino (selecionar a partir da lista das opções disponíveis), indique o nome comercial e quantidade total da(s) Pré-mistura(s) Medicamentosa(s) (PMM) que incorporam esse AM, bem como o total de AM produzido para o ano em causa.

13.1. Suínos

	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 1				
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 2				
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 3				
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 4				
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 5				

Fase Produção (selecione da lista pendente)		PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 6				
Fase Produção (selecione da lista pendente)		PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 7				
Fase Produção (selecione da lista pendente)		PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 8				

13.2. Aves

Fase Produção (selecione da lista pendente)		PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 1				
Fase Produção (selecione da lista pendente)		PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 2				
Fase Produção (selecione da lista pendente)		PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 3				
Fase Produção (selecione da lista pendente)		PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 4				
Fase Produção (selecione da lista pendente)		PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 5				

	Fase Produção (seleção da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 6				

13.3. Bovinos

	Fase Produção (seleção da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 1				
	Fase Produção (seleção da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 2				
	Fase Produção (seleção da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 3				

13.4. Ovinos e Caprinos

	Fase Produção (seleção da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 1				
	Fase Produção (seleção da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 2				

13.5. Coelhos

	Fase Produção (seleção da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 1	Coelhos			

	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 2	Coelhos			
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 3	Coelhos			
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 4	Coelhos			

13.5. Peixes

	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 1	Peixes			
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 2	Peixes			
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 3	Peixes			
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 4	Peixes			

Obrigada pela sua colaboração!

ANEXO II – Inquérito realizado aos fabricantes auto-produtores de AMs

Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação
Divisão de Alimentação Animal

ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS

A utilização de Alimentos Medicamentosos (AM) é um ponto chave em produção animal, sem a qual a eficiência produtiva poderá estar condicionada, tendo em consideração a necessidade de medidas profiláticas e metafiláticas, bem como de tratamentos coletivos adequados à manutenção da saúde animal. O uso de AM deverá ser contudo adequado à espécie animal de destino, ao panorama e características da produção nacional, não esquecendo a correta aplicação das apropriadas medidas de manejo.

Para o efeito, deve-se recorrer a AM que respeitem os requisitos regulamentares em vigor, entre os quais se destacam, a utilização de Pré-misturas Medicamentosas (PMM) devidamente autorizadas, a aprovação dos estabelecimentos de fabrico ou de distribuição de AM, para além das devidas disposições de rotulagem, de colocação no mercado e de utilização.

Tendo estas premissas em consideração, deparamo-nos com a necessidade de uma informação mais rigorosa quanto ao fabrico de AM, na perspetiva do progresso e aperfeiçoamento da produção pecuária nacional, da desejada proteção da saúde e bem-estar animal e consequentemente da salvaguarda da saúde pública.

Considerando a importância da fileira dos suínos na produção pecuária nacional e tratando-se de uma espécie para a qual estão autorizadas a grande maioria das PMM, pretende-se realizar um estudo epidemiológico a incidir na produção suinícola.

Dado que o conhecimento da utilização adequada e consciente dos AM se torna uma mais valia

CARACTERIZAÇÃO DA EXPLORAÇÃO

1. Dos seguintes tipos de Suinicultura, em qual delas a exploração em causa se enquadra?

Intensivo	<input type="checkbox"/>	Ciclo Fechado	<input type="checkbox"/>
Semi-Intensivo	<input type="checkbox"/>	Produção de Leitão para assar	<input type="checkbox"/>
Extensivo	<input type="checkbox"/>	Produção leitão 20kg (fase1 e 2)	<input type="checkbox"/>
		Engorda (fase 3)	<input type="checkbox"/>
		Recria/Engorda (<i>weaning to finish</i>)	<input type="checkbox"/>

1.1. Indique o nº do efetivo existente na exploração:

Reprodutor		Leitão (até 20kg)		Porco (>20kg)	
------------	--	-------------------	--	---------------	--

2. Qual o destino (intermediário/comerciante) da sua produção?

Auto-consumo	<input type="checkbox"/>		
Matadouro comprador para introdução na cadeia de distribuição	<input type="checkbox"/>		
Matadouro prestador de serviços	<input type="checkbox"/>		
Talho próprio	<input type="checkbox"/>	Grandes superfícies	<input type="checkbox"/>
Pequeno Comércio	<input type="checkbox"/>	Exportação	<input type="checkbox"/>

3. Indique, por favor, os indicadores produtivos da exploração:

	Leitão (até 20kg)	Porco (>20kg)
Mortalidade:		
GMD:		

IC:		
Idade ao Abate:		
Peso ao Abate:		

4. Existe livro de registo de entradas de pessoas e veículos na exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

5. Existem pedilúvios nas zonas de acesso de pessoal?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

6. Existem rodilúvios nas zonas de acesso de veículos?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

7. Existe arco de desinfecção de veículos na entrada da exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

8. Existe obrigatoriedade de mudança de vestuário à entrada da exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

9. Existe uma separação física entre zona limpa e zona suja na exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

10. Existe implementado um plano de controlo de pragas de:

Insectos	<input type="checkbox"/>		
	10.1. Se sim, como é realizado:	Insetocutores <input type="checkbox"/>	Redes Mosquiteiras <input type="checkbox"/>
Roedores	<input type="checkbox"/>	Inseticidas <input type="checkbox"/>	Outro. Qual?
	10.2. Se sim, como é implementado?		
	Pelo própria exploração	<input type="checkbox"/>	
	Por empresa especializada	<input type="checkbox"/>	

11. Após saída e antes da entrada de novos animais realiza limpeza, desinfecção e/ou vazio sanitário das instalações?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim, faz limpeza	<input type="checkbox"/>
Sim, faz limpeza e desinfecção	<input type="checkbox"/>
Sim, faz limpeza, desinfecção e desinsetização	<input type="checkbox"/>

11.1. Realiza vazio sanitário após saída e antes da entrada de novos animais?

Na recria	<input type="checkbox"/>
Na engorda	<input type="checkbox"/>

11.1.1. Se sim, durante quantos dias faz o vazio sanitário?

12. Pratica um sistema "all in - all out" na sua exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

CARACTERIZAÇÃO DO FABRICO

13. Para a espécie animal de destino em causa, indique as quantidades (TON) de Alimentos Medicamentosos produzidas nos últimos 3 anos (2010-2012):

	2010 (TON)	2011 (TON)	2012 (TON)
Suínos			

14. A origem das Pré-misturas Medicamentosas utilizadas no fabrico dos Alimentos Medicamentosos é:

Nacional	<input type="checkbox"/>
Trocas Intra-Comunitárias	<input type="checkbox"/>
Ambas	<input type="checkbox"/>

UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS

15. Quando recorre à administração antimicrobianos via Alimento Medicamentoso, como determina a necessidade da sua utilização?

Sempre que em determinada fase de produção surja sintomatologia, em vários animais, indicativa de patologia	<input type="checkbox"/>
De acordo com as condições de biossegurança da exploração	<input type="checkbox"/>
De acordo com a fase de produção em que o animal se encontra, independentemente da presença de afeções na exploração nessa fase de produção	<input type="checkbox"/>

16. Classifique os seguintes critérios de acordo com a relevância destes na escolha do antimicrobiano a utilizar via Alimento Medicamentoso numa escala de 1 (nada importante) a 5 (muito importante):

	1	2	3	4	5
A sua experiência na utilização de determinado antimicrobiano para a patologia em causa					
O custo do antimicrobiano					
O espectro de atividade do antimicrobiano					
A duração do tratamento					
O intervalo de segurança					
A farmacocinética e farmacodinâmica do antimicrobiano					
A aprovação de determinado antimicrobiano para tratamento da patologia em causa					
Resultado de análises prévias (ex.: Antibiograma)					

16.1. Quantos antibiogramas realizou no último ano?

17. Existem protocolos escritos das medidas profiláticas e/ou metafiláticas de uso na exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

18. Existem protocolos escritos das medidas terapêuticas de uso na exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

19. Tem atenção ao intervalo de segurança previsto para os diversos antimicrobianos utilizados na exploração, quer sob administração parental quer por via Alimento Medicamentoso?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

20. Como garante o cumprimento do intervalo de segurança estabelecido para as substâncias ativas utilizadas?

BOAS PRÁTICAS DE FABRICO

21. A incorporação da Pré-mistura Medicamentosa no alimento composto é efetuada:

Manualmente	<input type="checkbox"/>
De forma automatizada	<input type="checkbox"/>

22. Aquando da avaliação dos perigos no processo de fabrico de Alimentos Medicamentosos, a adição das Pré-misturas Medicamentosas foi contemplada como ponto crítico?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

22.1. Decorrente dessa avaliação, a adição da Pré-mistura Medicamentosa foi constituída um PCC (Ponto Crítico de Controlo)?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

22.1.1. Se sim, foram definidos limites críticos e medidas corretivas?

Não	<input type="checkbox"/>	
Sim	<input type="checkbox"/>	Descrimine:

22.1.2. O controlo do PCC está previsto no controlo de qualidade?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

23. Está complementado no controlo de qualidade o doseamento da substância ativa veiculada na Pré-mistura Medicamentosa?

Não	<input type="checkbox"/>	
Sim	<input type="checkbox"/>	23.1. Se sim, qual a frequência com que é feito?

ARMAZENAMENTO

24. As Pré-misturas Medicamentosas e Alimentos Medicamentosos são conservadas em:			
24.1. Local próprio segregado, de acesso restrito e identificado			
Não	<input type="checkbox"/>		
Sim	<input type="checkbox"/>		
24.2. Condições de temperatura e humidade controladas			
Não	<input type="checkbox"/>		
Sim	<input type="checkbox"/>		
24.2.1 Se sim, como é efetuado o respetivo registo?			
Registo manual	<input type="checkbox"/>		
Registo contínuo	<input type="checkbox"/>		
24.2.2. Os Dispositivos de Medição e Medida (DMM) (ex.: sonda, termohigrómetro, etc.) são calibrados regularmente?			
Não	<input type="checkbox"/>		
Sim	<input type="checkbox"/>	24.2.2.1. Se sim, com que periodicidade?	
24.3. Quais os respetivos limites definidos?			
Temperatura:	°C		Humidade: %
24.3.1 Quais as medidas corretivas a aplicar caso estes limites não sejam cumpridos?			
25. Os Alimentos Medicamentosos encontram-se armazenados juntamente com outros alimentos compostos?			
Não	<input type="checkbox"/>		
Sim	<input type="checkbox"/>		
25.1. E juntamente com outros produtos?			
Não	<input type="checkbox"/>		
Sim	<input type="checkbox"/>		
REGISTOS			
26. O arquivo das cópias das prescrições médico-veterinárias de Alimentos Medicamentosos é mantido:			
26.1. Pelo Médico Veterinário durante:			
< 5anos	<input type="checkbox"/>		
5 anos	<input type="checkbox"/>		
Outra	<input type="checkbox"/>	Descrimine:	
26.2. Pelo Detentor dos Animais durante:			
< 5anos	<input type="checkbox"/>		
5 anos	<input type="checkbox"/>		
Outra	<input type="checkbox"/>	Descrimine:	
26.3. Os registos encontram-se disponíveis na Exploração para avaliação por parte das Autoridades Competentes?			

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

27. O arquivo dos registros que permitem a rastreabilidade das Pré-misturas Medicamentosas no estabelecimento é mantido durante:

< 5anos	<input type="checkbox"/>	
5 anos	<input type="checkbox"/>	
Outra	<input type="checkbox"/>	Descrimine:

28. Os tratamentos efetuados via Alimento Medicamentoso são registados no Livro de Registo de Medicamentos disponível na Exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

28.1. Se sim, com que frequência?

Sempre que é realizado um tratamento	<input type="checkbox"/>
Mensalmente	<input type="checkbox"/>
Anualmente	<input type="checkbox"/>
Outra	<input type="checkbox"/>

ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS FABRICADOS

29. Reportando-se exclusivamente à produção do ano anterior (2012), e para cada Alimento Medicamentoso (AM) produzido nessa fábrica, em função da fase de produção/espécie animal de destino (selecionar a partir da lista das opções disponíveis), indique o nome comercial e quantidade total da(s) Pré-mistura(s) Medicamentosa(s) (PMM) que incorporam esse AM, bem como o total de AM produzido para o ano em causa.

29.1. Suínos

	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 1				
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 2				
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 3				

	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 4				
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 5				
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 6				
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 7				
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 8				
	Fase Produção (selecione da lista pendente)	PMM (nome comercial)	Total PMM (Kg)	Total AM (TON)
Alimento Medicamentoso 9				

Opinião: Consequências da utilização de Alimentos Medicamentosos

30. Classifique as afirmações seguintes de acordo com a sua opinião acerca das consequências da utilização de Alimentos Medicamentosos, com base na escala: 1(Concordo), 2(Concordo em parte), 3(Não concordo) e 4(Não tenho opinião)

	1	2	3	4
A utilização de alimentos medicamentosos é imprescindível na produção pecuária	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A utilização profilática/metafílática de antimicrobianos via alimento medicamentoso pode aumentar a eficiência produtiva da exploração	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A introdução de boas práticas de higiene e manejo pode reduzir a necessidade de utilização de antimicrobianos via alimento medicamentoso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A utilização de antimicrobianos via alimento medicamentoso na produção suinícola pode influenciar o aparecimento dos seus resíduos nos géneros alimentícios de origem animal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Os resíduos de antimicrobianos nas carnes de porco não são uma consequência da utilização de alimentos medicamentosos mas sim da utilização de antimicrobianos via injetável	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O cumprimento do intervalo de segurança dos alimentos medicamentosos é essencial para evitar o aparecimento de resíduos nas carnes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
É importante cumprir as indicações de administração dos alimentos medicamentosos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Os resíduos de antimicrobianos nas carnes pode conduzir ao aparecimento de antibiorresistências no Homem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A utilização de alimentos medicamentosos pode gerar resíduos destes compostos nas várias matrizes ambientais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A gestão ambiental dos resíduos líquidos e sólidos é importante para a prevenção do aparecimento de antibiorresistências	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Obrigada pela sua colaboração!

ANEXO III - Inquérito realizado às explorações da região de Lisboa e Vale do Tejo



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA
E DO MAR



*Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação
Divisão de Alimentação Animal*

ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS

A utilização de Alimentos Medicamentosos (AM) é um ponto chave em produção animal, sem a qual a sua eficiência produtiva poderá ser condicionada, tendo em consideração a crescente importância das medidas profiláticas e metafiláticas, bem como de tratamentos coletivos necessários à manutenção da saúde animal. O uso de AM deverá ser contudo adequado à espécie animal em causa, ao panorama e características da produção nacional, não esquecendo a correta aplicação das apropriadas medidas de manejo.

Para o efeito, deve-se recorrer a AM que respeitem os requisitos regulamentares em vigor, entre os quais se destacam, a utilização de Pré-misturas Medicamentosas (PMM) devidamente autorizadas, a aprovação dos estabelecimentos de fabrico ou de distribuição de AM, para além das devidas disposições de rotulagem, de colocação no mercado e de utilização.

Tendo estas premissas em consideração, deparamo-nos com a necessidade de obtenção de um melhor esclarecimento quanto ao recurso de AM na perspetiva do progresso e aperfeiçoamento da produção pecuária nacional da desejada proteção da saúde e bem-estar animal e consequentemente da salvaguarda da saúde pública.

Considerando a importância da fileira dos suínos na produção pecuária nacional e tratando-se de uma espécie para a qual estão autorizadas a grande maioria das PMM, pretende-se realizar um estudo epidemiológico a incidir na produção suinícola.

Dado que o conhecimento da utilização adequada e consciente dos AM se torna uma mais valia para o setor e, considerando as responsabilidades dos operadores do setor dos géneros alimentícios previstas pelo artigo 19º do Regulamento (CE) Nº 178/2002, do Parlamento e do Conselho de 28 de janeiro, solicitamos a colaboração do Médico Veterinário responsável por essa exploração suinícola no preenchimento do presente inquérito.

Agradecendo antecipadamente a vossa participação, a resposta deverá ser enviada no prazo máximo de 30 dias.

CARACTERIZAÇÃO DA EXPLORAÇÃO

1. Dos seguintes tipos de Suinicultura, em qual deles a exploração em causa se enquadra?

Intensivo	<input type="checkbox"/>	Ciclo Fechado	<input type="checkbox"/>
Semi-Intensivo	<input type="checkbox"/>	Produção de Leitão para Assar	<input type="checkbox"/>
Extensivo	<input type="checkbox"/>	Produção leitão 20kg (fase 1 e 2)	<input type="checkbox"/>
		Engorda (fase 3)	<input type="checkbox"/>
		Recría/Engorda (<i>weaning to finish</i>)	<input type="checkbox"/>

1.1. Indique o nº do efetivo existente na exploração:

Reprodutor		Leitões (até 20kg)		Porcos (> 20kg)	
------------	--	--------------------	--	-----------------	--

2. Qual o destino (intermediário/comerciante) da sua produção?

Auto-consumo	<input type="checkbox"/>		
Matadouro comprador para introdução na cadeia de distribuição	<input type="checkbox"/>		
Matadouro prestador de serviços	<input type="checkbox"/>		
Talho próprio	<input type="checkbox"/>	Grandes superfícies	<input type="checkbox"/>
Pequeno Comércio	<input type="checkbox"/>	Exportação	<input type="checkbox"/>

3. Indique, por favor, os indicadores produtivos da exploração:

	Leitões (até 20kg)	Porcos (> 20kg)
Mortalidade:		
GMD:		
IC:		
Idade ao Abate:		
Peso ao Abate:		

4. Existe livro de registo de entradas de pessoas e veículos na exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

5. Existem pedilúvios nas zonas de acesso de pessoal?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

6. Existem rodilúvios nas zonas de acesso de veículos?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

7. Existe arco de desinfeção de veículos na entrada da exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

8. Existe obrigatoriedade de mudança de vestuário à entrada da exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

9. Existe uma separação física entre zona suja e zona limpa na exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

10. Existe implementado um plano de controlo de pragas de:

Insectos <input type="checkbox"/>			
	10.1. Se sim, como é realizado:	Insetocutores <input type="checkbox"/>	Redes Mosquiteiras <input type="checkbox"/>
Roedores <input type="checkbox"/>		Inseticidas <input type="checkbox"/>	Outro. Qual?
	10.2. Se sim, como é implementado?		
	Pela própria exploração	<input type="checkbox"/>	
	Por empresa especializada	<input type="checkbox"/>	

11. Após saída e antes da entrada de novos animais realiza limpeza, desinfeção e/ou desinsetização das instalações?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim, faz limpeza	<input type="checkbox"/>
Sim, faz limpeza e desinfeção	<input type="checkbox"/>
Sim, faz limpeza, desinfeção e desinsetização	<input type="checkbox"/>

11.1. Realiza vazio sanitário após saída e antes da entrada de novos animais?

Na recria	<input type="checkbox"/>
Na engorda	<input type="checkbox"/>

11.1.1. Se sim, durante quantos dias faz o vazio sanitário?

12. Pratica um sistema "all in - all out" na sua exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS

13. Quando recorre à administração antimicrobianos via alimento medicamentoso, como determina a necessidade da sua utilização?

Sempre que em determinada fase de produção surja sintomatologia, em vários animais, indicativa de patologia	<input type="checkbox"/>
De acordo com as condições de biossegurança da exploração	<input type="checkbox"/>
De acordo com a fase de produção em que o animal se encontra, independentemente da presença de afeções na exploração nessa fase de produção	<input type="checkbox"/>

14. Classifique os seguintes critérios de acordo com a relevância destes na escolha do antimicrobiano a utilizar via Alimento Medicamentoso numa escala de 1 (nada importante) a 5 (muito importante):

	1 2 3 4 5
A sua experiência na utilização de determinado antimicrobiano para a patologia em causa	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
O custo do antimicrobiano	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
O espectro de atividade do antimicrobiano	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
A duração do tratamento	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
O intervalo de segurança	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
A farmacocinética e farmacodinâmica do antimicrobiano	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
A aprovação de determinado antimicrobiano para tratamento da patologia em causa	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Resultado de análises prévias (ex.: Antibiograma)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

14.1. Quantos antibiogramas realizou no último ano?

15. Existem protocolos escritos das medidas profiláticas e/ou metafiláticas de uso na exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

16. Existem protocolos escritos das medidas terapêuticas de uso na exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

17. Tem atenção ao intervalo de segurança previsto para os diversos antimicrobianos utilizados na exploração via alimento medicamentoso?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

18. Como garante o cumprimento do intervalo de segurança estabelecido para as substâncias ativas utilizadas?

AQUISIÇÃO DE ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS

19. Qual o tipo de fornecedor dos alimentos medicamentosos?

<input type="checkbox"/>	Fabricante nacional de alimentos medicamentosos
	• Identifique o fabricante:
<input type="checkbox"/>	Distribuidores nacionais de alimentos medicamentosos

	• Identifique o distribuidor:	
<input type="checkbox"/>	O detentor dos animais é Auto-Produtor	

20. A aquisição dos Alimentos Medicamentosos é sempre acompanhada por prescrição médico-veterinária?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>
Às vezes	<input type="checkbox"/>

21. Os alimentos medicamentosos são adquiridos sob que forma:

Saco	<input type="checkbox"/>
Granel	<input type="checkbox"/>

21.1. Se a granel, certifica-se de que o silo está limpo antes da introdução de novo alimento?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

22. A entrada e descarga dos veículos que transportam os Alimentos Medicamentosos faz-se:

Pela zona limpa	<input type="checkbox"/>
Pela zona suja	<input type="checkbox"/>

ARMAZENAMENTO

23. Os alimentos medicamentosos encontram-se armazenados juntamente com outros alimentos compostos?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

23.1. E juntamente com outros produtos?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

REGISTOS

24. O arquivo das cópias das prescrições médico-veterinárias de alimentos medicamentosos é mantido durante:

24.1. Pelo Médico Veterinário:

< 5anos	<input type="checkbox"/>	
5 anos	<input type="checkbox"/>	
Outra	<input type="checkbox"/>	Descrimine:

24.2. Pelo Detentor dos Animais:

< 5anos	<input type="checkbox"/>	
5 anos	<input type="checkbox"/>	
Outra	<input type="checkbox"/>	Descrimine:

25. Os registos encontram-se disponíveis na Exploração para avaliação por parte das Autoridades Competentes?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

26. Os tratamentos efetuados via alimento medicamentoso são registados no Livro de Registo de Medicamentos disponível na Exploração?

Não	<input type="checkbox"/>
Sim	<input type="checkbox"/>

26.1. Se sim com que frequência?

Sempre que é realizado um tratamento	<input type="checkbox"/>	
Mensalmente	<input type="checkbox"/>	
Anualmente	<input type="checkbox"/>	
Outra	<input type="checkbox"/>	Descreva:

Opinião: Consequências da utilização de Alimentos Medicamentosos

27. Classifique as afirmações seguintes de acordo com a sua opinião acerca das consequências da utilização de Alimentos Medicamentosos, com base na escala: 1 (Concordo), 2 (Concordo em parte), 3 (Não concordo) e 4 (Não tenho opinião):

	1	2	3	4
A utilização de alimentos medicamentosos é imprescindível na produção pecuária	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A utilização profilática/metafíllica de antimicrobianos via Alimento Medicamentoso pode aumentar a eficiência produtiva da exploração	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A introdução de boas práticas de higiene e manejo pode reduzir a necessidade de utilização de antimicrobianos via Alimento Medicamentoso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A utilização de antimicrobianos via Alimento Medicamento na produção suinícola pode influenciar o aparecimento dos seus resíduos nos géneros alimentícios de origem animal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Os resíduos de antimicrobianos nas carnes de porco não são uma consequência da utilização de Alimentos Medicamentosos mas sim de utilização de antimicrobianos por via injetável	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O cumprimento do intervalo de segurança dos Alimentos Medicamentosos é essencial para evitar o aparecimento de resíduos nas carnes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
É importante cumprir as indicações de administração dos Alimentos Medicamentosos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Os resíduos de antimicrobianos nas carnes pode conduzir ao aparecimento de antibiorresistências no Homem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A utilização de Alimentos Medicamentosos pode gerar resíduos destes compostos nas várias matrizes ambientais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A gestão ambiental dos resíduos líquidos e sólidos é importante para a prevenção do aparecimento de antibiorresistências	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

UTILIZAÇÃO DE ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS

28. Para cada fase de produção, indique a quantidade utilizada de Alimento(s) Medicamentoso(s) (AM), em toneladas (TON) e assinale com um (x) a(s) substância(s) que incorporam esse(s) Alimento(s) Medicamentoso(s), reportando-se exclusivamente ao ano anterior (2012). Utilize uma coluna por cada AM utilizado:

	Leitões Iniciação				Leitões Recria				Porcos Crescimento			Porcos Engorda		Porcos Acabamento		Porcas Futuras Reprodutoras	Porcas Reprodutoras Gestação	Porcas Reprodutoras Lactação	Porcas Reprodutoras Lactação+Gestação	Varrascos
	AM 1	AM 2	AM 3	AM 4	AM 1	AM 2	AM 3	AM 4	AM 1	AM 2	AM 3	AM 1	AM 2	AM 1	AM 2	AM 1	AM 1	AM 1	AM 1	AM 1
TON																				
Amoxicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ampicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apramicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clorotetraciclina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colistina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doxiciclina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Espectinomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Florfenicol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lincomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oxitetraciclina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sulfadiazina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sulfadimetoxina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiamulina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tilmicosina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tilosina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tilvalosina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trimetropim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valnemulina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Obrigada pela sua colaboração!

ANEXO IV – Folheto informativo elaborado sobre as condições técnico-legais para o fabrico e distribuição de alimentos medicamentosos



Trocas Comerciais Intracomunitárias e com Países Terceiros

É permitida a entrada em território nacional de AM provenientes de outros Estados-membros desde que sejam:

- Fabricados de acordo com as exigências legais, a partir de PMM autorizadas e com composição qualitativa e quantitativa similar às autorizadas em Portugal;
- Adquiridos através de um distribuidor autorizado e objeto de aviso prévio normalizado, com o mínimo de quarenta e oito horas de antecedência;
- Acompanhados de um certificado de acompanhamento de AM normalizado, emitido pela Autoridade Competente do país de origem.

Para efeitos de trocas comerciais intracomunitárias, os operadores nacionais devem solicitar à Autoridade Competente-DGAV o respetivo Certificado de Acompanhamento de AM.

Às importações de países terceiros aplicam-se os mesmos procedimentos mencionados para as trocas comerciais

Prescrição Médico-Veterinária

A Receita deve:

Ser emitida em triplicado (o original para o fabricante ou distribuidor autorizado, o duplicado para o detentor dos animais e o triplicado para o médico veterinário prescriptor) **

Ter validade máxima de 10 dias úteis a contar da data da sua emissão

Originar um único tratamento

Não prescrever AM para um período superior ao necessário para 1 mês de tratamento

Ter todos os campos integralmente preenchidos

Ter aposta a vinheta identificativa do veterinário

** Registos a conservar por um prazo mínimo de 5 anos.

• Os AM só podem fabricados e fornecidos aos detentores dos animais de exploração mediante prescrição médico-veterinária e de acordo com as condições prescritas.

• O fabrico e distribuição de AM só pode ser efetuado por operadores devidamente autorizados para o efeito.

• É proibido o abate de animais de criação sujeitos a tratamento com AM e a utilização dos seus produtos, antes do final do intervalo de segurança preconizado.

Legislação aplicável ***

- D.L. n.º 151/2005, 30 de agosto;
- D.L. n.º 314/2009, 28 de outubro (alteração aos artigos 11.º, 17.º, 26.º e 27.º do D.L. n.º 151/2005, de 30 de agosto);
- Portaria n.º 1151/2005, de 9 de novembro;
- Portaria n.º 1273/2005, de 12 de dezembro;
- Reg. (CE) n.º 767/2009, de 13 de julho;
- Reg.(CE) n.º 183/2005, 12 de janeiro.

*** ter em consideração as respetivas versões consolidadas

Outros Documentos

Portal da DGAV:

<http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV>

- Procedimentos para licenciamento de fabrico ou distribuição de AM.
- Modelos de Requerimentos.
- Orientações para elaboração de manual de fabrico ou de distribuição de AM.

Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação
Divisão de Alimentação Animal
Tapada da Ajuda - Edifício 1, Piso 6
1349 - 018 Lisboa
Telefone: 213 613 200 Fax: 213 613 258

Revisão: DGAV - novembro de 2013

Direção Geral de Alimentação e Veterinária
Largo da Academia Nacional de Belas Artes, N.º 2
1249 - 105 Lisboa
Telefone: 213 239 500 Fax: 213 463 518

Alimentos Medicamentosos







Fabrico e Distribuição

Direção Geral de Alimentação e Veterinária
www.dgav.pt



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E DO MAR

Alimentos Medicamentosos

Os Alimentos Medicamentosos (AM) constituem-se como uma mistura de uma ou mais pré-misturas medicamentosas (PMM) com o alimento composto, preparada previamente à sua introdução no mercado e destinada a ser administrada aos animais sem transformação.

Os AM desempenham um papel importante no controlo e prevenção das doenças nos animais, com consequente melhoria na produtividade das explorações pecuárias.

Os AM devem ser corretamente utilizados por forma a evitar potenciais efeitos indesejáveis. Deve-se, assim, primar pela aplicação de medidas adequadas no fabrico e utilização evitando consequências nefastas, tais como:

- Resíduos em alimentos para animais não alvo;
- Resíduos nos géneros alimentícios de origem animal;
- Resíduos nas matrizes ambientais;
- Desenvolvimento de antibiorresistências;



Autorização de Fabrico e Distribuição

O fabrico e a distribuição de AM carece de autorização prévia da Autoridade Competente - Direção Geral de Alimentação e Veterinária.

A autorização para fabrico e distribuição de AM tem uma validade de 5 anos a contar da data de atribuição do respetivo número de registo. No prazo de pelo menos 90 dias antes do termo de validade daquela autorização, o interessado deverá requerer a sua renovação.

Os fabricantes e distribuidores de AM devem cumprir com os requisitos legalmente estabelecidos e proceder à elaboração de um manual aplicável à atividade desenvolvida.

Fabrico

O fabrico de AM só pode ser realizado por estabelecimentos aprovados para o fabrico de alimentos compostos para animais. Os AM apenas podem ser fabricados a partir de:

- Alimentos compostos completos ou complementares que não contenham nenhum aditivo suscetível de prejudicar a eficácia da PMM e que permitam uma mistura homogênea e estável;
- Uma ou mais PMM autorizadas;
- Produtos intermediários (fabricados por estabelecimento autorizado ou por fábrica de PMM autorizada).



O fabricante de AM é obrigado a verificar se:

- O(s) alimento(s) utilizado(s) no fabrico de AM satisfaz(em) as disposições em vigor relativas aos alimentos para animais;
- O(s) alimento(s) utilizado(s) permite(m) uma mistura homogênea e estável com as PMM a utilizar;
- A(s) PMM utilizada(s) no fabrico de AM seguem as condições previstas na sua rotulagem;
- Está excluída qualquer interação indesejável entre a(s) PMM, os aditivos destinados à alimentação animal e os alimentos compostos para animais;
- O AM pode ser conservado durante o período de tempo para o qual o tratamento foi prescrito;
- O(s) alimento(s) a utilizar no fabrico do AM não contém o mesmo coccidiostático ou histomonostático que os utilizados como substância ativa nas PMM;
- A dose diária da substância ativa da PMM é incorporada numa quantidade de alimento correspondente a, pelo menos, metade da ração diária dos animais a tratar.

O Fabrico de AM obriga ao cumprimento dos requisitos de higiene relativos à alimentação animal e Boas Práticas de Fabrico.

Acondicionamento

Modos de Acondicionamento dos AM

Embalagens ou recipientes não recuperáveis, constituídos por materiais com as condições necessárias de resistência
Contentores recuperáveis com capacidade para um peso mínimo de 200kg *
Veículos-cisterna *

* Sempre que os AM sejam transportados em contentores ou veículos-cisterna, é obrigatória a adequada limpeza e/ou higienização antes da sua reutilização, por forma a prevenir qualquer interação ou contaminação indesejável.

Rotulagem

Quando acondicionados em embalagens/sacos, os AM devem ser rotulados de acordo com as disposições legais em vigor.

Na rotulagem de AM, complementarmente às disposições de rotulagem legalmente previstas para os Alimentos Compostos, devem constar, obrigatoriamente, as seguintes indicações:

- i. Menção: "Alimento Medicamentoso" a cor vermelha;
- ii. Identificação e Descrição da PMM;
- iii. Modo de emprego;
- iv. Intervalo de segurança;
- v. Precauções especiais de utilização e/ou conservação.



Armazenagem

Os AM devem ser armazenados em local segregado e de acesso restringido, devidamente identificados e separados dos restantes alimentos por forma a reduzir o risco de contaminação.

O armazenamento deve ser efetuado a: **25°C e 65% HR**

ANEXO V – Manual de Boas Práticas: Fabrico, Distribuição e Utilização de Alimentos Medicamentosos



ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	140
2. ENQUADRAMENTO LEGAL.....	141
3. OBJETIVO	141
4. CAMPO DE APLICAÇÃO	142
5. DEFINIÇÕES E SIGLAS USADAS.....	142
6. PRINCÍPIOS E REQUISITOS GERAIS.....	144
6.1. Responsabilidades e obrigações dos operadores	144
7. FABRICO DE ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS	145
7.1. Autorização e condições de fabrico	146
7.2. Requisitos das unidades de fabrico	147
7.2.1. Programas eficazes de limpeza e de controlo de pragas	148
7.2.2. Seleção e controlo de fornecedores	148
7.2.2.1. Aquisição das PMM	149
7.2.3. Receção e verificação das matérias-primas e outros ingredientes.....	149
7.2.4. Boas práticas de fabrico.....	150
7.2.5. Controlo de qualidade	152
7.2.6. Rotulagem	153
7.2.7. Acondicionamento e armazenamento.....	154
7.2.7.1. Acondicionamento	154
7.2.7.2. Armazenamento.....	155
7.2.7.2.1 . Registos de temperatura e humidade	155
7.2.8. Expedição do Alimento Medicamentoso.....	156
8. DISTRIBUIÇÃO E COLOCAÇÃO NO MERCADO DE ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS	157
8.1. Colocação no Mercado	157
8.2. Requisitos de Distribuição	157
8.3. Requisitos para trocas intra-comunitárias	158
9. TRANSPORTE E ENTREGA DO ALIMENTO MEDICAMENTOSO.....	158
10. RASTREABILIDADE	159
11. PRODUTO NÃO CONFORME.....	160
12. ALIMENTO MEDICAMENTOSO NÃO CONFORME - RETIRADA DO MERCADO E SISTEMA RECALL	161
13. REGISTOS	161
14. UTILIZAÇÃO DE ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS	162
15. PRESCRIÇÃO MÉDICO-VETERINÁRIA	163
16. BIBLIOGRAFIA	165

17. ANEXOS.....	165
ANEXO I - AVISO PRÉVIO DE TROCA INTRACOMUNITÁRIA (Mod 824/DGAV)	166
ANEXO II - CERTIFICADO DE ACOMPANHAMENTO PARA TROCAS INTRACOMUNITÁRIAS	166
ANEXO III - RECEITA MÉDICO-VETERINÁRIA	168

1. INTRODUÇÃO

Os alimentos medicamentosos são essenciais na prevenção e controlo da doença dos animais, com a consequente melhoria da produtividade das explorações pecuárias. Em produção intensiva, a proteção da saúde animal reveste-se mesmo de importância fundamental, exigindo medidas rápidas e eficazes de profilaxia e tratamentos coletivos.

Os alimentos medicamentosos, para além da sua vertente profilática ou terapêutica, pelo facto de incorporarem substâncias farmacologicamente ativas autorizadas enquanto medicamentos de uso veterinário, constituem-se igualmente como alimentos compostos para animais, permitindo satisfazer as necessidades dos animais em termos nutricionais e energéticos, qualquer que seja a espécie ou categoria animal de destino.

Há que assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos alimentos medicamentosos, tendo em consideração a proteção da saúde pública contra os perigos eventualmente resultantes da sua administração em animais destinados à produção de géneros alimentícios, a salvaguarda da saúde animal e do meio ambiente, bem como a ausência de distorções de concorrência ao nível da criação e produção de animais domésticos.

Desta forma, todas as consequências indesejáveis dos alimentos medicamentosos poderão e deverão ser evitadas através do cumprimento dos requisitos legais em vigor relativos ao fabrico, preparação, colocação no mercado e utilização de alimentos medicamentosos para animais.

O presente Manual pretende identificar princípios e atuações relevantes que possibilitem garantir processos de preparação, fornecimento, utilização e administração de alimentos medicamentosos dentro das normas de segurança aplicáveis ao setor dos alimentos para animais e das regras relativas aos medicamentos veterinários. Permite-se ainda a nível do produtor primário, alcançar níveis de eficiência produtiva expectados, através da distribuição de alimentos medicamentosos de qualidade consistente e de uma utilização adaptada às necessidades da produção pecuária.

O Manual de Boas Práticas de Fabrico, Colocação no Mercado e Utilização de Alimentos Medicamentosos integra o conceito "*Do Prado ao Prato*" estabelecido pelo Regulamento (CE) Nº 178/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho de 28 de janeiro, uma vez que os alimentos medicamentosos, enquanto alimentos para animais, são uma fase sensível do início da cadeia alimentar, dado que são parte integrante dos regimes alimentares dos animais produtores de géneros alimentícios destinados ao consumo humano.

2. ENQUADRAMENTO LEGAL

- ✓ Decreto-Lei Nº 151/2005, de 30 de agosto, que estabelece as condições de fabrico, colocação no mercado e utilização de alimentos medicamentosos para animais;
- ✓ Decreto-Lei Nº 184/1997, de 26 de julho, que aprova o regime jurídico da introdução no mercado, do fabrico, comercialização e da utilização dos medicamentos veterinários
- ✓ Decreto-Lei Nº 314/2009, de 28 de outubro (alteração aos artigos 11º, 17º, 26º e 27º do D.L. Nº 151/2005, de 30 de agosto);
- ✓ Diretiva 90/167/CE do Conselho de **26 de março, que estabelece as condições de preparação, colocação no mercado e utilização dos alimentos medicamentosos para animais na Comunidade;**
- ✓ Portaria Nº 1151/2005, de 9 de novembro, que aprova o modelo de receita de alimento medicamentoso para animais e o certificado de acompanhamento de alimentos medicamentosos para animais, destinados a trocas comerciais;
- ✓ Regulamento (CE) Nº 178/2002, do Parlamento Europeu e do Conselho de 28 de janeiro, que determina os princípios e normas gerais da legislação alimentar, cria a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar e estabelece procedimentos em matéria de segurança dos géneros alimentícios;
- ✓ Regulamento (CE) Nº 1831/2003, do Parlamento Europeu e do Conselho de 22 de setembro, que estabelece os requisitos de higiene dos alimentos para animais;
- ✓ Regulamento (CE) Nº 767/2009, do Parlamento Europeu e do Conselho de 13 de julho, relativo à comercialização e utilização de alimentos para animais.

3. OBJETIVO

Com o Manual de Boas Práticas de Fabrico, Colocação no Mercado e Utilização de Alimentos Medicamentosos, pretende-se dotar os operadores em todas as fases da cadeia de preparação, comercialização e administração de alimentos medicamentosos, das diretrizes que lhes permitam a implementação e cumprimento das normas legais em vigor em matéria de segurança, qualidade e eficácia dos alimentos medicamentosos, com consequente salvaguarda da saúde animal, da saúde humana e do próprio meio ambiente, para além de garantir a confiança do consumidor nos produtos de origem animal.

4. CAMPO DE APLICAÇÃO

O presente Manual aplica-se ao fabrico e à colocação no mercado de alimentos medicamentosos, incluindo a sua distribuição e trocas comerciais intracomunitárias, atividades da responsabilidade dos fabricantes e distribuidores devidamente autorizados ao abrigo do DL N° 151/2005, bem como à sua utilização e administração aos animais de criação por parte dos produtores pecuários.

5. DEFINIÇÕES E SIGLAS USADAS

“Aditivos para a alimentação animal”: designa substâncias, microrganismos ou preparados, que não sejam matérias para a alimentação animal nem pré-misturas, que sejam intencionalmente aditados aos alimentos para animais ou à água, nomeadamente a fim de desempenharem pelo menos uma das funções mencionadas no número 3 do artigo 5º do Reg.(CE) N° 1831/2003;

“Alimentação por via oral”: a introdução de produtos destinados à nutrição animal no trato gastro intestinal através da boca, com o objetivo de cobrir as necessidades nutricionais do animal e/ou manter a produtividade dos animais sãos;

“Alimentos compostos para animais”: a mistura de, pelo menos, duas matérias-primas para alimentação animal, com ou sem aditivos, para administração por via oral na forma de alimento completo ou complementar;

“Alimentos medicamentosos” : mistura de uma ou mais pré-misturas medicamentosas com o alimento, preparada previamente à sua colocação no mercado e destinada a ser administrada aos animais de exploração sem transformação;

“Alimentos para animais”: qualquer substância ou produto, incluindo os aditivos, transformado, parcialmente transformado ou não transformado, destinado a ser utilizado para a alimentação oral dos animais;

“Autoridade competente”: Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), na qualidade de autoridade sanitária nacional;

“Colocação no mercado”: a detenção de alimentos para animais para efeitos de venda, incluindo a oferta para efeitos de venda, ou qualquer outra forma de transferência, isenta de encargos ou não, bem como a venda, a distribuição e outras formas de transferência propriamente ditas;

“Distribuidor de alimentos medicamentosos”: agente económico cuja atividade comercial, a título principal ou acessório, consiste no abastecimento, detenção ou fornecimento de alimentos medicamentosos diretamente ao detentor dos animais;

“Intervalo de segurança”: período de tempo entre a última administração de um alimento medicamentoso a um animal, nas condições normais de utilização e a obtenção de géneros

alimentícios provenientes desse animal para garantir que os mesmos não contêm resíduos em teor superior aos limites máximos de resíduos estabelecidos em conformidade com o Regulamento (CEE) N° 2377/90, do Conselho, de 26 de junho, e posteriores alterações;

“Matérias-primas para alimentação animal”: os produtos de origem vegetal ou animal cujo principal objetivo é preencher as necessidades alimentares dos animais, no seu estado natural, fresco ou conservado, bem como os produtos derivados da sua transformação industrial e as substâncias orgânicas ou inorgânicas, com ou sem aditivos, destinadas a serem utilizadas na alimentação animal por via oral, quer diretamente, quer após transformação, ou para a preparação de alimentos compostos para animais ou como excipiente em pré-misturas;

“Pré-misturas”: misturas de aditivos para a alimentação animal ou misturas de um ou mais desses aditivos com matérias-primas para a alimentação animal ou água usadas como excipiente, que não se destinam à alimentação direta dos animais;

“Pré-misturas medicamentosas”: todo o medicamento veterinário, em veículo apropriado, preparado antecipadamente com vista ao fabrico ulterior de alimentos medicamentosos;

“Produtos intermediários”: os produtos preparados a partir de uma pré-mistura medicamentosa autorizada e de um ou mais alimentos para animais, destinados ao fabrico posterior de alimentos medicamentosos prontos para utilização;

“Receita de alimento medicamentoso para animais”: documento normalizado através do qual o médico veterinário prescreve alimentos medicamentosos destinados a animais de exploração;

“Substância ativa”: substâncias e microrganismos, incluindo vírus e fungos, com uma ação geral ou específica sobre ou contra organismos prejudiciais;

“Vinheta”: selo identificativo do médico veterinário, editado pela Ordem dos Médicos Veterinários (OMV), destinado a validar a receita de alimento medicamentoso para animais.

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AM – Alimentos medicamentosos

AP – Auto produtores de alimentos compostos

APPCC – Análise de perigos e Pontos Críticos de Controlo

DAA – Divisão de Alimentação Animal

DGAM – Distribuidor de alimentos medicamentosos

DGAV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária

Dir – Diretiva

DL – Decreto-lei

DSAVRs – Direções de Serviços de Alimentação e Veterinária Regionais

DSMDS – Direção de Serviços de Meios de Defesa Sanitária

DSNA – Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação

FAM – Fabricante de alimentos medicamentosos

IN – Industrias de alimentos compostos

OESAA – Operadores das empresas do setor dos alimentos para animais

PI – Produto intermediário

PMM – Pré-mistura medicamentosa

Reg – Regulamento

6. PRINCÍPIOS E REQUISITOS GERAIS

Os AM só podem ser fabricados e fornecidos mediante receita médico-veterinária e nas quantidades nela prescritas.

Os AM, tal como qualquer outro alimento para animais, devem ser obtidos e mantidos em condições que permitam assegurar as suas características intrínsecas, garantindo a desejada qualidade, segurança e eficácia.

Todo o processo de preparação, incluindo a aquisição e utilização das PMM, bem como o fornecimento e administração dos alimentos medicamentosos, deverá ser sempre focalizado na saúde e bem-estar animal e, consequentemente na saúde pública.

Importa garantir que todos os operadores responsáveis pelas atividades de fabrico, colocação no mercado e utilização dos AM, funcionem de acordo com condições harmonizadas, recorrendo a operações apropriadas de produção, manipulação, armazenamento, distribuição e administração, obtendo elevados níveis da proteção da saúde humana, da saúde animal, e do meio ambiente.

Pelo exposto, para além dos requisitos de higiene aplicáveis aos alimentos para animais e estabelecidos pelo Reg. (CE) N° 183/2005 e das disposições de colocação no mercado de alimentos para animais ao abrigo do Reg. (CE) N° 767/2009, devem ainda ser tidas em consideração as regras previstas pelo DL N° 151/2005 que estabelece as condições de fabrico, colocação no mercado e utilização de alimentos medicamentosos para animais, tendo em consideração a sua componente medicamentosa.

6.1. Responsabilidades e obrigações dos operadores

Sendo o fabrico, colocação no mercado e utilização de AM em produção pecuária parte integrante do processo de obtenção de géneros alimentícios de origem animal, os operadores do setor estão obrigados ao cumprimento das normas e princípios gerais da legislação alimentar, nomeadamente a segurança dos alimentos produzidos ou colocados no mercado, bem como de todas as responsabilidades estabelecidas para os OESAA, tais como:

- ✓ **Segurança:** Os operadores não devem colocar no mercado produtos que não sejam seguros.
- ✓ **Responsabilidade:** Os operadores são responsáveis pela segurança dos produtos que produzem, transportam, armazenam ou comercializam.
- ✓ **Rastreabilidade:** Os operadores devem ser capazes de identificar rapidamente qualquer fornecedor ou destinatário dos produtos.
- ✓ **Transparência:** Os operadores devem informar imediatamente as autoridades competentes, se tiverem razões para acreditar que os seus produtos não são seguros.
- ✓ **Urgência:** Os operadores devem retirar imediatamente do mercado os produtos, caso tenham razões para acreditar que estes não são seguros.
- ✓ **Prevenção:** Os operadores devem identificar e rever regularmente os pontos críticos dos seus processos e garantir que são realizados controlos nesses pontos.
- ✓ **Cooperação:** Os operadores devem cooperar com as autoridades competentes em ações destinadas a reduzir os riscos.

Acresce o cumprimento dos requisitos de higiene aplicáveis aos alimentos para animais, nomeadamente:

- As obrigações gerais que visam a execução de todas as fases de produção, transformação, distribuição e utilização de alimentos de acordo com a legislação vigente, mantendo o risco de contaminação biológica, química e física dos alimentos, dos próprios animais e dos produtos de origem animal ao nível mais baixo que possa ser razoavelmente atingido;
- A observância das obrigações específicas aplicáveis às atividades desenvolvidas;
- A aplicação geral de procedimentos baseados nos princípios do sistema de análise de perigos e pontos críticos de controlo (APPCC),

que, associados ao respeito pelas condições e requisitos para fabrico, colocação no mercado e utilização de alimentos medicamentosos legalmente estabelecidos, reforça a responsabilidade dos operadores do setor no garante da qualidade, segurança e eficácia dos alimentos medicamentosos ao longo de toda a cadeia, desde a sua produção até à alimentação de animais produtores de géneros alimentícios.

7. FABRICO DE ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS

Os alimentos medicamentosos só podem ser fabricados a partir de:

- a) Alimentos compostos completos ou complementares para animais, à exceção de alimentos minerais, que obedeçam ao disposto na legislação em vigor respeitante a alimentos para animais, que não contenham nenhum aditivo suscetível de prejudicar a

eficácia da PMM a utilizar e que permita uma mistura homogénea e estável com esta, durante o período de tempo previsto para a sua utilização;

- b) Uma ou mais PMM autorizadas a nível nacional ao abrigo do DL N° 148/2008 alterado pelo DL N° 314/2009;
- c) Produtos intermediários, desde que fabricados por estabelecimentos devidamente autorizados para o efeito, que se encontrem aprovados para o fabrico de alimentos compostos para animais e, satisfaçam os requisitos de produção de alimentos medicamentosos previstos no presente Manual, ou por uma fábrica de PMM oficialmente autorizada.
 - i. O fabrico de produtos intermediários obriga à respetiva comunicação prévia à DGAV, e sempre que se proceda à produção de uma nova referência, mediante envio, para apreciação, da sua ficha técnica e projeto de rotulagem. Os produtos intermediários só podem ser fornecidos a fabricantes de alimentos medicamentosos devidamente autorizados.

Descriminam-se de seguida alguns deveres e requisitos específicos a que deve obedecer o fabrico de AM por forma a permitir o cumprimento das disposições legais em vigor.

7.1. Autorização e condições de fabrico

O fabrico de AM carece de autorização prévia ao abrigo do artº 6º do DL N° 151/2005.

Para efeitos da referida autorização, os AM apenas podem ser fabricados em unidades de produção de alimentos compostos para animais devidamente aprovadas ao abrigo do artigo 13º do Reg. (CE) N° 183/2005.

Os fabricantes de AM devem verificar se:

- a) Os alimentos ou combinações de alimentos utilizados no fabrico de alimentos medicamentosos satisfazem as disposições em vigor relativas aos alimentos para animais;
- b) Os alimentos utilizados permitem uma mistura homogénea e estável com as PMM a incorporar;
- c) As PMM são utilizadas no fabrico dos AM em conformidade com as condições enunciadas na respetiva rotulagem e nos termos da sua AIM, nomeadamente se:
 - I. Está excluída qualquer interação indesejável entre os medicamentos de uso veterinário, os aditivos destinados à alimentação animal e as matérias-primas para alimentação animal;
 - II. O alimento medicamentoso pode ser conservado durante o período de tempo para o qual foi prescrito;
 - III. O alimento a utilizar no fabrico do AM não contém o mesmo coccidiostático ou histomonostático que os utilizados como substância ativa nas PMM a incorporar;

- d) A dose diária de substâncias medicamentosas é incluída numa quantidade de alimento correspondente a, pelo menos, metade da ração diária dos animais tratados e, no caso dos ruminantes, corresponder a, pelo menos, metade das necessidades diárias de alimentos complementares não minerais;
- e) O controlo de qualidade a implementar é adequado para garantir a salvaguarda da saúde pública, saúde animal e do meio ambiente dos produtos a colocar no mercado, para além de assegurar a eficácia da ação terapêutica ou profilática preconizada.

A autorização de fabrico tem a validade de cinco anos a contar da data da atribuição do respetivo número de registo. Qualquer alteração à autorização concedida deve ser previamente comunicada e autorizada.

Os fabricantes de AM autorizados constam de lista disponibilizada pela DAA da DSNA da DGAV.

7.2. Requisitos das unidades de fabrico

Para o fabrico de AM devem os operadores dispor de instalações, equipamento e pessoal adequado, garantir um processo eficaz de mistura, recorrer a PMM autorizadas a nível nacional, eliminar ou diminuir para níveis aceitáveis as indesejáveis contaminações cruzadas ou transferências inevitáveis, bem como fornecer as instruções precisas para a utilização dos AM fabricados.

Assim, as unidades de produção de alimentos compostos para animais que fabricam AM, para além das obrigações previstas no Anexo II do Reg. (CE) Nº 183/2008 e aplicáveis às operações realizadas, devem:

- a) Nomear um médico veterinário, responsável técnico pelo fabrico dos AM;
- b) Possuir capacidade de armazenagem delimitada para as PMM e AM, em área reservada fechada à chave e adequado à sua conservação, separados por categoria e preferencialmente acondicionados em recipientes herméticos;
- c) Proceder ao registo do número da receita médico-veterinária que deu origem à produção de AM, da denominação comercial, número de registo, quantidade, número de lote de fabrico, nome e endereço do fornecedor da(s) PMM utilizada(s), bem como da natureza e quantidade dos alimentos utilizados e dos AM fabricados, detidos ou cedidos e do nome e morada dos detentores dos animais e dos médicos veterinários que emitiram a receita;
- d) Submeter os AM a controlo de qualidade regular, apropriado e suficiente, por forma a garantir, nomeadamente, a sua homogeneidade, segurança e estabilidade segundo plano elaborado no âmbito do auto-controlo da unidade;

- e) Proceder ao registo do nome e do endereço do DGAM oficialmente autorizado, sempre que aplicável;
- f) Conservar as informações referidas nas alíneas anteriores durante cinco anos e colocá-las à disposição das autoridades oficiais sempre que solicitado.

7.2.1. Programas eficazes de limpeza e de controlo de pragas

Deve estar previsto um plano de higienização, o qual deve ser rigorosamente documentado, procedendo-se à sua revisão sempre que se considere necessário, especialmente se forem introduzidos novos produtos ou procedimentos de higienização, novos equipamentos ou se houver alteração à conceção estrutural das instalações.

Para isso devem ser descritos e implementados procedimentos para limpeza e/ou desinfeção das instalações, equipamentos e utensílios, incluindo os circuitos e os silos de armazenamento dos ingredientes ou dos produtos finais acabados.

A limpeza das instalações, equipamentos e utensílios deve ser realizada periodicamente, e sistematicamente sempre que as situações assim o exijam. Deve ser também considerado um programa de controlo de pragas, adaptado às condições físicas específicas de cada instalação.

Todos os procedimentos adotados deverão estar documentados e ser devidamente registados, por forma a permitir a sua verificação e controlo oficial.

7.2.2. Seleção e controlo de fornecedores

Só através de uma adequada seleção de fornecedores e de uma correta inspeção das matérias-primas e restantes ingredientes adquiridos é possível reduzir perigos, melhorando a qualidade e garantindo a segurança dos produtos finais.

Constituindo-se como um pré-requisito desejável na implementação do sistema de APPCC, a seleção e controlo de fornecedores é um dos requisitos da Norma Portuguesa ISO 9001:2008 do Sistema de Gestão da Qualidade, onde se refere " *A organização deve avaliar e seleccionar fornecedores com base nas suas aptidões para fornecer o produto de acordo com os requisitos da organização. Devem ser estabelecidos critérios para seleção, avaliação e reavaliação.*"

A seleção de um fornecedor deverá ser tida em consideração quando:

- ✓ Se pretende recorrer a um novo fornecedor;
- ✓ Se pretende adquirir nova(s) matéria(s)-prima(s), aditivo(s) ou PMM a um fornecedor já existente;
- ✓ Se pretende diversificar a gama de produção da empresa.

A avaliação dos fornecedores deverá recair sobre vários elementos, entre os quais a disponibilização de fichas técnicas, onde a qualidade e segurança das matérias-primas e outros ingredientes estão descritas através de várias especificações.

A seleção dos fornecedores deve passar sempre por uma fase de avaliação à qual deve preceder a verificação do cumprimento por parte do fornecedor, dos requisitos legais obrigatórios e da existência das autorizações necessárias para operar no mercado.

O processo de seleção e controlo de fornecedores deverá ser gerido no âmbito do controlo de qualidade da empresa.

7.2.2.1. Aquisição das PMM

A aquisição de PMM tem que ter em consideração:

- Fornecedores devidamente aprovados e constantes de lista disponibilizada pela DSMDS da DGAV;
- PMM detentoras de AIM ao abrigo do DL N° 148/2008 alterado pelo DL N° 314/2009, e constantes de lista disponibilizada pela DSMDS da DGAV.

Sempre que a nível nacional não existam PMM autorizadas para determinada patologia, a PMM a incorporar no AM poderá ser adquirida no mercado intracomunitário, desde que antecedida de autorização especial. Esta autorização, efetuada ao abrigo do artigo 55° do DL N° 314/2009, deverá ser solicitada à DSMDS da DGAV, exclusivamente por um médico veterinário e destinar-se a um animal ou grupo de animais, devidamente identificado(s).

7.2.3. Receção e verificação das matérias-primas e outros ingredientes

As matérias-primas, aditivos e PMM devem ser alvo de verificação aquando da sua receção na unidade de fabrico. O processo de receção e descarga da mercadoria deve ser acompanhado integralmente por um operador da empresa devidamente qualificado para o efeito.

Estas verificações passam por:

- ✓ Identificar o fornecedor;
- ✓ Verificar a rastreabilidade dos produtos e respetiva rotulagem, quantidade, lote e data de validade;
- ✓ Avaliar o estado das embalagens;
- ✓ Avaliar características físicas por visualização direta, sempre que as mercadorias sejam fornecidas a granel;
- ✓ Verificar a existência de guias de remessa, fatura e outros documentos sempre que pertinentes;
- ✓ Avaliar o estado de limpeza do veículo de transporte;

- ✓ Sempre que aplicável, verificar a temperatura e humidade das condições de transporte, que no caso das PMM não devem exceder os 25°C e os 65% de humidade relativa.

Em caso de conformidade, a matéria-prima e outros ingredientes seguem para o respetivo armazenamento.

Caso seja detetada uma não conformidade à receção da mercadoria, o produto não poderá ser descarregado e deverá ser encaminhado para devolução com registo ao abrigo do procedimento internamente adotado.

7.2.4. Boas práticas de fabrico

Para o fabrico de AM, e tendo em consideração que os mesmos são alimentos compostos, deverá estar nomeado um responsável pela produção, bem como um médico veterinário, responsável técnico pelo fabrico dos AM. Este último poderá acumular ambas as responsabilidades.

Todas as unidades de fabrico de AM deverão ter em consideração boas práticas de fabrico. Devem assim ser previstos e elaborados procedimentos escritos de fabrico com instruções adequadas e preenchimento de mapas diários de fabrico, dos quais deverá constar para cada formulação :

- O nome e referência do alimento medicamentoso fabricado;
- A espécie animal de destino;
- A identificação do lote de fabrico;
- As quantidades exatas de todos os ingredientes utilizados e, quando apropriado, a localização do local em que os mesmos se encontram armazenados;
- A identificação dos lotes e dos fornecedores dos ingredientes utilizados.

Deve igualmente reconhecer-se o potencial de contaminação dos AM, eliminando ou reduzindo para níveis aceitáveis as potenciais contaminações cruzadas e os inevitáveis arrastamentos durante o processo de fabrico, bem como evitar erros nas linhas de produção. Das diversas estratégias técnico ou organizacionais que poderão ser adotadas com esta finalidade, referem-se as seguintes:

- a) Existência de linhas independentes de fabrico;
- b) Existência de sequências interditas de fabrico;
- c) Limpeza de circuitos (*flushing*) entre diferentes referências de fabrico:
 - i) A operação de limpeza de circuitos – *flushing* - deverá ser efetuada com um dos ingredientes utilizados no fabrico do AM, na quantidade que se julgue ser a mais

adequada para se proceder à limpeza do circuito, de acordo com o volume de produção da fábrica e diretamente associado à capacidade da misturadora;

- ii) O ingrediente utilizado na limpeza dos circuitos deverá ser segregado, podendo vir a ser utilizado posteriormente no processo fabril, desde que incorporado em alimentos correspondentes às referências fabricadas imediatamente antes da limpeza efetuada.
- d) Utilização de equipamento de esvaziamento completo;
- e) Produção automatizada;
- f) Adição automatizada de aditivos e de PMM;
- g) Aquando de adição manual, deverá ser utilizado para pesagem e para cada aditivo ou PMM, um utensílio (corredor) dedicado;
- h) Recurso a aditivos ou PMM cuja fórmula galénica permita diminuir a emissão de poeiras.

Devem ser monitorizadas as condições de fabrico em termos de contaminações cruzadas e homogeneidade dos AM produzidos, mediante realização dos respetivos testes de contaminação cruzada e de homogeneidade. Estes são obrigatórios aquando do início da atividade, sempre que se alterem as condições de fabrico e de forma regular, com uma frequência adequada à observância dos respetivos requisitos, nomeadamente:

- Bial para os testes de homogeneidade, ou sempre que se verifiquem desvios;
- Anual para os testes de contaminação cruzada, ou sempre que se verifiquem desvios. Os testes de contaminação cruzada devem ser igualmente efetuados na sequência de ações preventivas ou corretivas tidas em consideração após deteção de lotes de alimentos não alvo que revelaram a presença de substâncias farmacologicamente ativas ou de aditivos destinados à alimentação animal não previstos na sua formulação.

Para auxiliar a realização dos testes de contaminação cruzada e de homogeneidade, poderá ser sempre consultado o respetivo Manual de Boas Práticas desenvolvido pela DGAV.

Deve ser implementado um sistema APPCC suportado por um programa de pré-requisitos que contemple, entre outras, as obrigações aplicáveis ao fabrico de alimentos compostos, tal como enunciados no Anexo II do Reg. (CE) N° 183/2005.

Importa ainda lembrar que uma das condições imprescindíveis para garantir a segurança dos AM fabricados diz respeito à água utilizada no processo de fabrico, pelo que a mesma deverá ser de qualidade adequada aos procedimentos inerentes, devendo ser sujeita a uma avaliação analítica, quando a sua origem não for o abastecimento público.

Todos os procedimentos e/ou ações adotados deverão estar devidamente documentados e registados, por forma a permitir a sua verificação e controlo oficial.

7.2.5. Controlo de qualidade

A implementação de um plano de controlo de qualidade é obrigatória ao abrigo dos requisitos de higiene dos alimentos para animais previstos pelo Anexo II do Reg. (CE) N° 183/2005.

Para a sua implementação deve ser designado um responsável qualificado e considerado um plano desenhado para a unidade de fabrico em causa, o qual deve ser suportado por procedimento escrito adequado.

O plano de controlo de qualidade deverá igualmente ser extensível aos AM produzidos, pelo que se deve considerar a natureza destes produtos, o seu prazo de validade, a taxa de incorporação das PMM, bem como a homogeneidade das pré-misturas relativamente ao produto final acabado.

Deverá ser prestada especial atenção ao arrastamento de PMM nos lotes de fabrico dentro do próprio processo fabril.

Deve ser estabelecida a frequência e as determinações analíticas a efetuar, as quais poderão ter em consideração:

- ✓ A quantidade e diversidade da produção anual dos AM;
- ✓ A diversidade de PMM utilizadas.

Dever-se-á garantir o acesso a laboratórios externos e/ou internos para a realização de análises.

O plano de controlo de qualidade deve ainda considerar o procedimento de colheita e armazenamento de amostras de AM para análise, que deverão:

1. Ser seladas e mantidas separadamente;
2. Ser identificadas de forma a garantir a rastreabilidade das mesmas;
3. Ser conservadas durante um período que respeite a sua validade, acrescido de um mês;
4. Ser armazenadas em local que assegure a integridade e estabilidade das amostras e que impeça alterações da sua composição ou adulteração (nomeadamente local de acesso reservado, em condições de temperatura e humidade favoráveis e livre de pragas).

Em caso de uma amostra se apresentar não conforme, deverão estar previstas e ser implementadas as respetivas medidas corretivas.

Os resultados dos controlos de qualidade devem estar devidamente documentados e registados, por forma a permitir a sua verificação e controlo oficial.

7.2.6. Rotulagem

A rotulagem dos AM deverá ser facilmente visível e cumprir com os requisitos legalmente estabelecidos, nomeadamente sobre a constituição do produto e modo de utilização do mesmo.

Os elementos de rotulagem, desde que corretamente aplicados, constituem-se ainda como uma fonte essencial de informação que permite a manutenção de registos, a rastreabilidade e, também, uma rotação de existências (*stocks*) efetiva e eficiente.

Desta forma, as embalagens, os rótulos, dísticos ou etiquetas dos AM para animais, bem como as guias de remessa que os acompanham (no caso de se tratarem de alimentos a granel), deverão conter as informações legalmente aplicáveis aos alimentos compostos para animais, tal como previstos pelo Reg. (CE) Nº 767/2009, complementados pelas disposições específicas para AM segundo o DL Nº 151/2005, nomeadamente:

- a) Tipo de alimento: “Alimento completo para animais” ou “Alimento complementar para animais”. No caso dos alimentos completos, pode ser usado, se for o caso, “Alimento completo substituto do leite”. No caso dos alimentos complementares podem ainda ser usada a designação “Alimento complementar substituto do leite”;
- b) Espécie e categoria animal de destino;
- c) Composição (lista das matérias-primas que compõem o alimento, por ordem decrescente de importância ponderal);
- d) Aditivos (lista dos aditivos para alimentação animal em conformidade com capítulo I dos anexos VI ou VII, do Reg. (CE) Nº 767/2009, consoante o aplicável);
- e) Indicação das PMM utilizadas, com as seguintes informações:
 - I. Denominação comercial da PMM e número de registo;
 - II. Composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas;
 - III. Nome ou a denominação social e o domicílio ou sede social da entidade responsável pela AIM;
 - IV. Taxa de incorporação.
- f) Constituintes analíticos (declarações obrigatórias estabelecidas no capítulo II dos anexos VI ou VII, do Reg. (CE) Nº 767/2009, consoante o aplicável);
- g) Teor de humidade (se exceder os 14%);
- h) Modo de emprego que inclua as instruções para uma utilização adequada ;
- i) Precauções especiais de utilização e/ou conservação, sempre que aplicável;
- j) Intervalo de segurança ;
- k) Nome ou designação comercial e endereço do operador da empresa do setor dos alimentos para animais responsável pela rotulagem;

- l) Número de aprovação do estabelecimento responsável pela rotulagem (concedido ao abrigo do Reg. (CE) Nº 183/2005), bem como o nº de autorização de fabrico de AM atribuído pela DGAV;
- m) Quantidade líquida, expressa em unidade de massa para os produtos sólidos ou em unidade de volume ou massa para os produtos líquidos;
- n) Número de referência do lote de fabrico;
- o) Data de fabrico;
- p) Validade "Utilizar antes de...".

As embalagens ou recipientes não recuperáveis de AM para animais devem ainda ter aposta, de modo visível e de cor vermelha, a menção "**Alimento Medicamentoso**".

A rotugem dos PI deverá ser, em tudo, idêntica à rotulagem dos AM, devendo conter ainda de forma clara, a taxa de incorporação do PI no fabrico posterior de AM para utilização final.

As embalagens ou recipientes não recuperáveis de PI, assim como os seus rótulos, dísticos ou etiquetas devem conter de forma visível e a cor vermelha, a menção "**Produto Intermediário**".



Figura 1. Menção "ALIMENTO MEDICAMENTOSO" corretamente aposta nas embalagens

7.2.7. Acondicionamento e armazenamento

7.2.7.1. Acondicionamento

Os AM podem ser colocados no mercado acondicionados em embalagens ou recipientes não recuperáveis constituídos por materiais resistentes e inertes ao produto, mediante o recurso a contentores recuperáveis com capacidade para um peso mínimo de 200kg ou em veículos-cisterna que não lhes provoquem alterações.

Todo o AM que se encontra acondicionado em embalagens ou recipientes não recuperáveis deverá ser selado de forma à sua abertura inviabilizar a reutilização dos mesmos. No caso de formas de acondicionamento recuperáveis, a selagem deverá permitir a identificação da sua violação caso esta ocorra.

Sempre que o transporte for realizado em veículos-cisterna, é obrigatória a sua limpeza adequada antes de reutilização a fim de prevenir qualquer interação ou contaminação indesejável.



Figura 2. Correto acondicionamento em contentores ou veículos-cisterna

7.2.7.2. Armazenamento

As PMM e os AM devem ser armazenados em locais adaptados para o efeito e mantidos de forma a assegurar as devidas condições que permitam garantir o cumprimento dos requisitos de higiene e assegurar a estabilidade da(s) substância(s) farmacologicamente ativa(s) presente(s).

O armazenamento das PMM e dos AM deve ser realizado de forma a serem facilmente identificáveis, fechados à chave e em local próprio para cada produto, preferencialmente em embalagem hermética, por forma a evitar utilizações indevidas, contaminações cruzadas e/ou deteriorações. Devem ainda ser sempre armazenados isoladamente de químicos ou outros produtos passíveis de possível contaminação.

É sempre aconselhável a existência de barreiras físicas que permitam a proteção do exterior, que no caso das PMM devem assegurar um completo e eficaz isolamento do local de armazenamento, incluindo as condições de iluminação, temperatura e humidade.

Os locais de armazenamento deverão estar protegidos da possibilidade de infiltrações, afastados dos animais, dos seus resíduos e efluentes.

O armazenamento deve prever a rotatividade adequada das matérias-primas e produtos, respeitando a aplicação do princípio *First expired-First out (FEFO)*. Para isso, o prazo de validade das matérias-primas e produtos deverá ser tido em consideração.

Deve ser mantida uma distância de segurança entre as paletes que suportam os AM embalados, e destas às paredes, evitando desta forma as indesejáveis contaminações.

Todo o processo de fabrico de AM deverá ser programado para o momento anterior à sua expedição tendo por objetivo o menor tempo possível de ocupação do silo quando expedido a granel ou do local de expedição quando ensacado. Deverão, preferencialmente, existir silos para armazenamento e expedição destinados unicamente a AM, distintos daqueles destinados a alimentos compostos não medicados.



Figura 3. AM armazenados, em local reservado, fechados à chave e em local próprio para cada produto

7.2.7.2.1 . Registos de temperatura e humidade

Por forma a garantir um correto armazenamento das PMM e dos AM, assegurando a estabilidade dos produtos, devem ser tidas em consideração medidas para monitorização das condições de humidade e temperatura.

Desta forma, as zonas de armazenamento das PMM e dos AM devem ser dotadas de dispositivos de medição e medida, nomeadamente um termo-higrómetro, devidamente calibrado, que permita um registo contínuo da temperatura e humidade do local.

A leitura destes dados deve ser efetuada, preferencialmente, de forma automática descarregando periodicamente (de acordo com o definido no Manual de Procedimentos) os dados acumulados na memória do dispositivo para um suporte informático. Se o registo for feito manualmente, deverá ser realizado, no mínimo duas vezes ao dia, sempre à mesma hora e pela mesma pessoa (responsável técnico pelo fabrico de alimentos medicamentosos ou por operador com formação adequada à função). Contudo, para a frequência das medições a efetuar manualmente, deverão ser tidas em consideração as variações climáticas (diárias e sazonais) da região do estabelecimento.

Deve ser prevista uma análise periódica daqueles registos, para avaliação das condições de armazenamento.

De acordo com o definido pela EMEA (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*), os limites máximos aceitáveis para a armazenagem das PMM e dos AM são de:

- Temperatura $\leq 25^{\circ}$
- Humidade $\leq 65\%$

Sempre que se verifiquem desvios destes limites devem ser aplicadas medidas preventivas ou corretivas adequadas e de acordo com procedimentos previamente estabelecidos.

A medição de temperatura e de humidade deve ser devidamente documentada e registada, por forma a permitir a sua verificação e controlo oficial.

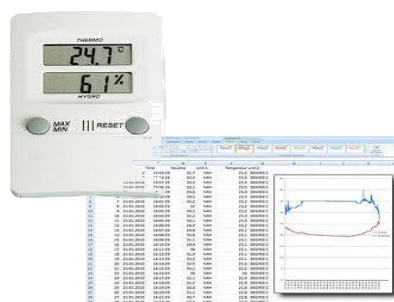


Figura 4. Termo-higrómetro e respetivo registo automático em suporte informático

7.2.8. Expedição do Alimento Medicamentoso

No momento de expedição para distribuição do AM, a unidade de fabrico deverá manter a rastreabilidade do respetivo movimento. Para isso deve ser criado um sistema de registo do qual deverão constar as seguintes informações:

1. Data do movimento;
2. Referência do AM (saída);
3. Quantidade do AM (saída);
4. Nome/morada do destinatário;
5. N° da receita de acompanhamento do AM quando este é entregue diretamente na exploração pecuária;
6. Nome/morada do médico veterinário responsável pela receita.

Após expedição de um AM a granel, deverá ser feito o esvaziamento total do silo antes da entrada de um novo lote.

Este procedimento deverá ser devidamente documentado e registado, por forma a permitir a sua verificação e controlo oficial.

8. DISTRIBUIÇÃO E COLOCAÇÃO NO MERCADO DE ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS

8.1. Colocação no Mercado

Os AM só podem ser fornecidos diretamente ao detentor dos animais pelo seu fabricante ou distribuidor autorizado, mediante receita médico-veterinária e nas quantidades prescritas.

8.2. Requisitos de Distribuição

A distribuição de AM carece de autorização por parte da DGAV ao abrigo do artigo 14º do DL N° 151/2005. A autorização de distribuição tem a validade de cinco anos a contar da data da atribuição do respetivo número de registo. Qualquer alteração à autorização concedida deve ser previamente comunicada e autorizada.

Os distribuidores de alimentos medicamentosos para animais devem:

- ✓ Dispor de instalações de armazenagem, de condições de transporte, de pessoal com conhecimento técnico adequado e de possibilidade de controlo apropriado e suficiente;
- ✓ Assegurar que as instalações, os veículos e o pessoal respeitem as regras de boas práticas de distribuição;
- ✓ Possuir capacidade de armazenagem em área reservada fechada à chave e perfeitamente delimitada, em local devidamente identificado, termicamente e de humidade apropriado e controlado à conservação desses produtos;
- ✓ Proceder ao registo do número da receita, da natureza e quantidades dos AM adquiridos e fornecidos bem como do nome e morada dos respetivos fabricantes ou distribuidores autorizados a quem os adquiriu, do detentor dos animais e do médico veterinário que emitiu a receita;
- ✓ Conservar as informações referidas na alínea anterior por um período de cinco anos e coloca-las à disposição das autoridades competentes.

Os distribuidores autorizados apenas podem fornecer AM pré-embalados ou pré-acondicionados e prontos a serem utilizados pelo detentor dos animais, com indicação na

embalagem ou material de acondicionamento das condições de utilização dos referidos AM e, em especial, do eventual intervalo de segurança a ter em consideração.

Os distribuidores de AM autorizados constam de lista disponibilizada pela DAA da DSNA da DGAV.

8.3. Requisitos para trocas intra-comunitárias

Apenas é permitida a introdução em território nacional de:

1. AM para animais, desde que sejam:
 - a) Fabricados de acordo com as exigências legais, a partir de PMM autorizadas e com composição qualitativa e quantitativa similar às autorizadas em Portugal;
 - b) Adquiridos através de um distribuidor autorizado;
 - c) Objeto de aviso prévio, segundo o modelo previsto no Anexo I do presente Manual, com indicação do destinatário, efetuado pelo distribuidor autorizado com o mínimo de quarenta e oito horas de antecedência, e dirigido à DAA da DSNA da DGAV e ao diretor de serviços de alimentação e veterinária da região de destino;
 - d) Acompanhado de um certificado de acompanhamento de alimentos medicamentosos para animais, destinados a trocas comerciais, emitido pelas autoridades competentes do Estado-Membro de origem e de acordo com o modelo que faz parte integrante do Anexo B da Diretiva 90/167/CE do Conselho de **26 de Março**, sendo o original remetido pelo destinatário à DAA da DSNA da DGAV e uma fotocópia à DSAVRs de destino, no prazo de cinco dias após a sua receção. O distribuidor deverá conservar na sua posse uma terceira cópia do certificado, por um período de cinco anos, de forma que fique à disposição das autoridades oficiais.

Para efeitos de comércio de AM para outro Estado-Membro, devem os fabricantes ou distribuidores autorizados a nível nacional solicitar à DAA da DSNA da DGAV certificado para troca intracomunitária segundo modelo constante do Anexo II do presente Manual. Relativamente às importações de AM provenientes de países terceiros, aplicam-se exatamente os mesmos procedimentos supracitados.

9. TRANSPORTE E ENTREGA DO ALIMENTO MEDICAMENTOSO

Os veículos usados para o transporte de AM devem ser limpos antes de serem usados para esse fim e, deverá, ser tido em conta o estudo APPCC efetuado pelo operador.

O procedimento para limpeza deve estar devidamente documentado e registado, por forma a permitir a sua verificação e controlo oficial.

Durante o transporte do AM até ao seu local de entrega, a carga do veículo não poderá ser exposta e, o motorista deverá seguir o trajeto pré-definido fazendo apenas paragens nos locais previstos e autorizados.

No momento de entrega, o AM deve ser acompanhado da respetiva receita médico-veterinária e da guia de transporte.

A descarga do AM deverá ser acompanhada pelo cliente final ou representante deste e pelo motorista do veículo de transporte de forma a garantir o respeito pelos requisitos de higiene e segurança aplicados a este procedimento.

10. RASTREABILIDADE

Um sistema de rastreabilidade tem como objetivo identificar a quantidade de um determinado produto e as respetivas matérias-primas utilizadas na sua produção através de um número de lote, de maneira a que seja possível seguir o percurso realizado pelo mesmo até ao consumidor final. O sistema de rastreabilidade permite ainda rastrear as matérias-primas e outros ingredientes até à sua origem. É portanto uma ferramenta fundamental na gestão de risco que visa impedir a introdução de um alimento indesejado na cadeia de comercialização e, caso esta ocorra, reduzir a sua magnitude e o seu impacto, facilitando a identificação dos produtos e/ou lotes afetados e permitindo que todos os responsáveis apurem a origem do problema. A velocidade de resposta e o correto funcionamento deste sistema de rastreabilidade só serão possíveis na presença de registos, documentação, identificação, cedência e partilha de informação a todos os níveis da cadeia de comercialização.

Este é um dos pré-requisitos que concorre para a aplicação do "*Princípio de marcha em frente*", o qual visa evitar qualquer tipo de contaminações dos produtos durante o seu processo de fabrico, distribuição e utilização, por produtos que foram contaminados ou rejeitados. Aquando da receção de matérias-primas, o funcionário responsável deverá registar os números de lote atribuídos pelo fornecedor.

Os critérios para a atribuição de lotes fica a cargo da empresa. Contudo, poderão ser escolhidos os seguintes critérios:

- a) Número de ordem de chegada no dia de receção;
- b) Data juliana desde o dia de receção;
- c) Ano de produção;
- d) Nome da entidade produtora;
- e) Local de produção.

Um sistema de rastreabilidade eficaz é crucial para o bom funcionamento de qualquer empresa do setor dos alimentos para animais. No entanto, estes sistemas não são infalíveis e precisam de ser revistos e verificados pelo menos anualmente, de forma a garantir que estão a fornecer toda a informação necessária e que podem servir de base para uma correta documentação e registo de dados.

A eficiência do sistema de rastreabilidade deve ser analisado através de um sistema de auditorias, por uma equipa composta por membros de cada uma das áreas da empresa e que deverá proceder a uma avaliação horizontal e vertical. A primeira consiste numa avaliação de vários lotes no mesmo ponto do processo, enquanto a segunda deve seguir vários lotes desde o consumidor até ao fornecedor, para garantir que toda a identificação e documentação estão corretas na cadeia de comercialização.

A efetiva manutenção dos registos e o fácil acesso aos mesmos tornam-se fundamentais na produção, distribuição e utilização dos AM de forma a garantir a rastreabilidade dos produtos. Esta é uma ferramenta fulcral em situações em que são identificados riscos para a saúde animal numa perspetiva de segurança alimentar, permitindo a identificação de todo o trajeto desse mesmo produto. Assim, torna-se mais fácil a identificação de determinado ponto crítico na cadeia alimentar desde a origem do produto até ao consumidor final, permitindo o reconhecimento de qualquer não conformidade.

11. PRODUTO NÃO CONFORME

Todos os incidentes que culminem no aparecimento de produtos não conformes devem ser registados, sendo de imediato tomadas decisões de atuação pelo pessoal autorizado. Deverá ser estabelecido um procedimento documental para lidar com matérias-primas, outros ingredientes e produtos finais não conformes, isto é, que não cumprem as especificações exigidas.

Este procedimento deve incluir:

1. Identificação dos lotes afetados;
2. Documentação para gerir e registar os produtos não conformes;
3. Avaliação da causa da não conformidade;
4. Segregação dos lotes afetados;
5. Comunicação às partes interessadas;
6. Medidas preventivas ou corretivas para evitar repetição da não conformidade.

As matérias-primas, ingredientes e produtos finais não conformes deverão ser encaminhados para local apropriado e posterior eliminação, reprocessamento (apenas se for seguro fazê-lo) ou desclassificação (no caso de se enquadrar nas especificações de outro produto).

Os requerimentos para o reprocessamento de produtos não conformes devem ser documentados e todo o produto afetado deverá ser reavaliado de forma a garantir que o produto final se encontra dentro das especificações exigidas.

12. ALIMENTO MEDICAMENTOSO NÃO CONFORME - RETIRADA DO MERCADO E SISTEMA *RECALL*

A fim de cumprir com as obrigações legais, as empresas do setor devem estabelecer planos de retirada que consigam remover o AM não conforme do mercado, de forma rápida e eficaz. Todo o plano de controlo e retirada do produto deve basear-se numa árvore de decisão que esquematiza as ações a levar a cabo nas várias situações possíveis, ajudando a chegar a uma decisão final que solucione o problema e que pode, ou não, levar à retirada do produto em questão do mercado.

Para que este procedimento decorra eficientemente, deve proceder-se à implementação do Sistema *Recall*, que estabelece por escrito para cada empresa o procedimento de recolha de determinado AM não conforme.

A empresa deve ter pessoal qualificado e preparado para integrar uma equipa de gestão deste tipo de incidentes. Sequencialmente à formação desta equipa deverá ser traçado o plano de intervenção neste tipo de situações, o qual deve incluir etapas como:

1. Recolha de informação relacionada com o incidente;
2. Decisão, com base na informação recolhida, da ação a tomar;
3. No caso de se decidir pela recolha do produto, coordenação das ações de recolha;
4. Registo de ocorrência do incidente;
5. Avaliação das ações levadas a cabo.

O registo de todas estas informações deverá ser efetuado e arquivado, mantendo-se disponível para consulta.

13. REGISTOS

A manutenção de registos a todos os níveis (produção, distribuição e utilização) é fundamental, sendo um requisito legal e um elemento indispensável para a garantia da rastreabilidade dos produtos ao longo de toda a cadeia alimentar. Constitui-se, igualmente, uma defesa do fabricante, distribuidor e/ou produtor pecuário, caso determinado alimento se venha a considerar como não seguro.

Os registos devem estar disponíveis e facilmente acessíveis para consulta dos próprios interessados, bem como para análise por parte das Autoridades Competentes quando estas o solicitam.

Entre outros, deverão ser mantidos registos de:

1. Origem e quantidade de todas as PMM e/ou AM adquiridos, com indicação do respetivo lote;

2. Nome, data e local da aplicação de produtos biocidas, como por exemplo, desinfetantes, repelentes, inseticidas, entre outros;
3. Sistemas de controlo de pragas com respetivas manutenções/revisões;
4. Programas de limpeza e desinfeção com respetivo protocolo de aplicação e alterações ao mesmo;
5. Processo de fabrico, com procedimentos de laboração e mapas de fabrico adequados;
6. Controlos e manutenções dos dispositivos de medição e medida (ex.: Sonda, termohigrómetro, etc);
7. Plano de controlo de qualidade e resultados de análises laboratoriais efetuadas às PMM e AM que possam ser relevantes para a segurança dos mesmos.

14. UTILIZAÇÃO DE ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS

As boas práticas na utilização de AM são fundamentais para promover a saúde animal e a produtividade, ao mesmo tempo que se minimizam os riscos biológicos, químicos e físicos para os consumidores de alimentos de origem animal. Estas boas práticas permitem ainda, a redução do impacto ambiental que provém da utilização destes compostos.

O enchimento dos comedouros deve ser feito de acordo com as necessidades fisiológicas da espécie animal de destino e deverá ser removido qualquer resto de alimento não utilizado antes de se voltar a proceder a nova distribuição de alimento.



Figura 5. Enchimento dos comedouros adequado à espécie animal de destino

Os comedouros e os alimentadores automáticos deverão ser limpos regularmente. Os AM deverão ser transportados para o local correto, devendo ser distribuídos apenas aos animais alvo do tratamento prescrito, uma vez que a utilização destes produtos pode deixar resíduos nos géneros alimentícios de origem animal. É, por isso, imperativo que os intervalos de segurança sejam respeitados e que haja uma manutenção apropriada dos respetivos registos.

O equipamento usado para o transporte e distribuição dos AM deve ser adequadamente higienizado sempre que após essa utilização se siga um transporte de um AM diferente ou um alimento composto não medicado.

Descrevem-se de seguida algumas boas práticas para utilização de AM em produção pecuária:

Boas Práticas Recomendadas na Utilização de Alimentos Medicamentosos na Exploração

1. Os produtores que decidam fazer a sua própria produção de AM (auto-produtores), devem promover também a manutenção da qualidade e segurança desses alimentos.
 2. O controlo de qualidade do AM começa quando se compra os ingredientes, continua durante todo o processo de fabrico e não termina até que os animais consumam o alimento.
 3. Os animais devem ser alimentados em quantidade suficiente com base nas suas necessidades fisiológicas e de acordo com a sua idade, peso vivo, crescimento, nível produtivo, atividade, gestação, lactação e clima.
 4. O projeto e construção das instalações deve minimizar os perigos, de forma a proporcionar um adequado manejo dos animais.
 5. Os animais deverão ser protegidos das condições ambientais adversas e das consequências daí decorrentes.
 6. Os animais deverão estar livres de dor, dano e doença.
 7. Deverá existir um plano sanitário apropriado e deverão realizar-se inspeções periódicas a todos os animais.
 8. Os AM só deverão ser fornecidos aos animais que necessitem da sua utilização efetiva.
 9. Os comedouros e alimentadores automáticos utilizados para a distribuição de AM deverão ser distintos daqueles utilizados para alimentos compostos não medicados. Se não for o caso, estes equipamentos deverão ser higienizados antes de nova utilização.
 10. Deverá ser realizada uma higienização regular dos comedouros e alimentadores automáticos.
-

15. PRESCRIÇÃO MÉDICO-VETERINÁRIA

Os AM só podem ser fornecidos aos detentores dos animais mediante prescrição médico-veterinária.

O Médico Veterinário só pode prescrever AM para animais que se encontrem sob sua responsabilidade clínica ou sanitária, na quantidade máxima, fixada pela AIM das PMM, para atingir os fins em vista.

O Médico Veterinário deve certificar-se que:

- a) A medicação é justificável para as espécies em causa, de acordo com regras de boas práticas veterinárias;

- b) A medicação não é incompatível com um tratamento ou uma utilização anteriores e não existe qualquer contra-indicação ou interação no caso de utilização de várias PMM.

O fabrico de AM com mais que uma PMM, poderá ser realizado sob responsabilidade do médico veterinário e mediante receita, desde que não exista outra que seja específica para a doença a tratar ou para a espécie animal em causa.

A Receita de AM deverá obedecer aos seguintes critérios:

- I. Ser emitida em triplicado, destinando-se o original ao fabricante ou distribuidor autorizado, o duplicado ao detentor dos animais e o triplicado ao médico veterinário prescritor;
- II. Ter validade máxima de 30 dias úteis a contar da data de emissão;
- III. Originar um único tratamento;
- IV. Não prescrever alimentos medicamentosos para período superior ao necessário para um mês de tratamento;
- V. Ter todos os seus campos integralmente preenchidos;
- VI. Ter aposta, no espaço próprio para o efeito, a vinheta de identificação do Médico Veterinário.

O fabricante ou distribuidor autorizado devem, no prazo de 10 dias, assegurar o registo das receitas dos AM produzidos ou distribuídos.

O médico veterinário, o fabricante, o distribuidor autorizado e o utilizador do AM devem manter em bom estado de conservação os respetivos exemplares das receitas durante cinco anos a contar da data de prescrição e disponibilizá-los para efeitos de controlo e fiscalização sempre que estes forem solicitados pelas Autoridades Competentes.

A prescrição médico-veterinária para AM deve considerar o modelo oficialmente adotado e constante do Anexo III ao presente Manual.

16. BIBLIOGRAFIA

1. Association des Amidonniers et Féculiers (AAF); European Vegetable Oil and Proteinmeal Industry (Fediol), (2010). *Manual Europeu de Boas Práticas para a Produção Industrial de matérias-primas seguras para Alimentação Animal*. Bruxelas. Consultado em: www.efip-ingredients.org/Default_files/page0001.htm.
2. Câmara Municipal do Porto, (2009). *Enformar – Manual de Boas Práticas de Higiene e Segurança Alimentar*. Divisão Municipal de Feiras, Mercados e Inspeção Sanitária.
3. Decreto-Lei nº151/2005, de 30 de agosto, com as respetivas alterações aos artigos 11º, 17º, 26º e 27º, no artigo 130º de Decreto-Lei nº314/2009.
4. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO); International Feed Industry Federation (IFIF), (2010). *Good Practices for the Feed Industry – Implementing the Codex Alimentarius, Code of Practice on Good Animal Feeding in FAO Animal Production and Health Manual*. Nº9. FAO, Rome.
5. Kitade, Kent (2010). *Verification Program for a Voluntary Hazard Analysis Critical Point Plan (HACCP) in Feed Industry HACCP Auditor Manual*. Association of American Feed Control Officials. Version 2. Champaign, Illinois.
6. Regulamento (CE) nº178/2002, do Parlamento Europeu e do Conselho de 28 de janeiro.
7. Regulamento (CE) nº183/2005, do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de janeiro.
8. Veterinary Medicines Directorate (2012). *Code of Practice on the Responsible Use of Animal Medicines on the Farm*. VMD. Addlestone, Surrey, UK. Consultado em: www.vmd.defra.gov.uk

17. ANEXOS

ANEXO I

AVISO PRÉVIO DE TROCA INTRACOMUNITÁRIA (Mod 824/DGAV)



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA
E DO MAR



TROCA INTRACOMUNITÁRIA DE ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS
AVISO PRÉVIO COM A ANTECEDÊNCIA MÍNIMA DE 48 HORAS DA CHEGADA DOS ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS
DESTINADOS A ANIMAIS DE EXPLORAÇÃO, INCLUINDO A AQUICULTURA, COM ORIGEM INTRACOMUNITÁRIA
(N.º 1 DO ART.º 15º DO DECRETO-LEI N.º 151/2005, de 30 de agosto)

NOME: _____ Telef: _____ Fax: _____

ENDEREÇO: _____ CÓDIGO POSTAL _____ - _____

N.º DE APROVAÇÃO DE DISTRIBUIDOR DE ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS: _____ E-MAIL: _____ @ _____

ANO: _____ DIA E MÊS: _____

(a)	DATA PREVISTA PARA A RECEPÇÃO DD/MM (b)	IDENTIFICAÇÃO DO ALIMENTO MEDICAMENTOSO (c)				QUANTIDADE DE ALIMENTO MEDICAMENTOSO (Kg) (d)	ORIGEM DO ALIMENTO MEDICAMENTOSO (e)		DESTINATÁRIO (DISTRIBUIDOR APROVADO/EXPLORAÇÃO PECUÁRIA) (f)
		NOME COMERCIAL		COMPOSIÇÃO MEDICAMENTOSA	ESPÉCIE/CATEGORIA ANIMAL DESTINO		PAÍS	NOME E N.º DE APROVAÇÃO/REGISTO DA UNIDADE DE FABRICO/ DISTRIBUIDOR	
		ALIMENTO	PMM						
1									
2									
3									
4									
5									



PREENCHER EM LETRA DE IMPRENSA • TODOS OS CAMPOS SÃO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO • INSTRUÇÕES NO VERSO

A remeter à DGAV-DSNA/DAA através do Fax: 213 613 258 ou através do endereço eletrónico intracomaa@dgav.pt, bem como aos respetivos serviços regionais da sua zona de localização

MOD.824/DGAV

ANEXO II

CERTIFICADO DE ACOMPANHAMENTO PARA TROCAS INTRACOMUNITÁRIAS

 GOVERNO DE PORTUGAL MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E DO MAR			
CERTIFICADO DE ACOMPANHAMENTO DE ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS DESTINADOS A TROCAS COMERCIAIS CERTIFICADO DE ACOMPANHAMENTO DE PIENSOS MEDICAMENTOSOS DESTINADOS A INTERCAMBIOS COMERCIALES ACCOMPANYING CERTIFICATE IN RESPECT OF MEDICATED FEEDINGSTUFFS FOR ANIMALS INTENDED FOR TRADE CERTIFICAT D'ACCOMPAGNEMENT D'ALIMENTS MÉDICAMENTEUX POUR ANIMAUX DESTINÉS AUX ÉCHANGES			
Nome do fabricante ou distribuidor autorizado: <small>Nombre o razón social del fabricante o distribuidor autorizado: Name of the manufacturer or approved distributor: Nom ou raison social du fabricant ou distributeur agréé:</small>			
Endereço do fabricante ou distribuidor autorizado: <small>Domicilio del fabricante o distribuidor autorizado: Address of the manufacturer or approved distributor: Adresse du fabricant ou distributeur agréé:</small>			
Denominação do alimento medicamentoso: <small>Denominación del pienso medicamentoso: Name of the medicated feedingstuff: Dénomination de l'aliment médicamenteux:</small>			
Espécie animal a que se destina o alimento medicamentoso: <small>Tipo de animal al que se destina al pienso medicamentoso: Type of animal for which the medicated feedingstuff is intended: Type d'animal auquel l'aliment médicamenteux est destiné:</small>			
Denominação e composição da(s) pré-mistura(s) medicamentosa(s) autorizada(s): <small>Nombre y composición de la premixtura medicamentosa autorizada: Name and composition of the authorized medicated pre-mix: Dénomination et composition du prémélange médicamenteux autorisé:</small>			
Taxa de incorporação da(s) pré-mistura(s) medicamentosa(s) autorizada(s) no alimento medicamentoso: <small>Dosis autorizada de la premixtura medicamentosa en el pienso medicamentoso: Dosage of the medicated pre-mix authorized in the medicated feedingstuff: Dosage de prémélange médicamenteux autorisé dans l'aliment médicamenteux:</small>			
Quantidade de alimento medicamentoso: <small>Cantidad de pienso medicamentoso: Quantity of medicated feedingstuff: Quantité d'aliments médicamenteux:</small>			
Nome e endereço do destinatário: <small>Nombre y dirección del destinatario: Name and address of the recipient: Nom et adresse du destinataire:</small>			
Certifica-se pelo presente que o alimento medicamentoso para animais acima descrito foi produzido por um fabricante oficialmente autorizado, em conformidade com o Decreto-Lei n.º 151/2005, 30 de Agosto, que transpõe a Directiva 90/167/CEE. / Por la presente se certifica que el pienso medicamentoso arriba descrito ha sido fabricado por una persona autorizada con arreglo a lo dispuesto in la Directiva 90/167/CEE. / It is hereby certified that the medicated feedingstuff as described above has been manufactured by an authorized person in accordance with Directive 90/167/EEC. / Il est certifié par la présente que l'aliment médicamenteux pour animaux décrit ci-dessus a été fabriqué par une personne autorisée, conformément à la Directive 90/167/CEE.			
Local / lugar / place / lieu		Data / fecha / date / date	
(Carimbo oficial da autoridade sanitária veterinária) <small>(sello de la autoridad veterinaria o de cualquier autoridad competente) (stamp of the veterinary authority or other competent authority) (cachet de l'autorité vétérinaire ou de toute autre autorité compétente)</small>		Assinatura (nome e funções) <small>Firma (nombre y cargo) Signature (name and position) Signature (nom et fonction)</small>	

ANEXO III

RECEITA MÉDICO-VETERINÁRIA



GOVERNO DE
PORTUGAL

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA,
DO MAR, DO AMBIENTE
E DO ORDENAMENTO DO TERRITÓRIO

DGAV – Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

ORIGINAL

(Cópia destinada ao fabricante ou
distribuidor autorizado.) (*)
(A conservar durante cinco anos.)

(Nome, endereço e telefone do médico-veterinário.)

Série 6

N.º 39646



6 3 0 6 1 3 3 9 6 4 6 7

A presente receita apenas pode
originar um tratamento

RECEITA DE ALIMENTO MEDICAMENTOSO PARA ANIMAIS

Nome e endereço do fabricante ou distribuidor autorizado do alimento medicamentoso:

Nome e endereço do detentor dos animais:

Identificação do lote e número de animais:

Afeção a tratar (**):

Denominação da(s) pré-mistura(s) medicamentosa(s) autorizada(s):

Quantidade de alimento medicamentoso (em quilogramas):

Recomendações especiais para o detentor dos animais:

Proporção do alimento medicamentoso na ração diária, frequência e duração do tratamento:

Intervalo de segurança antes do abate ou da colocação no mercado de produtos provenientes
de animais tratados:

Espaço destinado à vinheta (***)

(Assinatura manuscrita do médico-veterinário.)

A preencher pelo fabricante ou distribuidor autorizado:

Data de fornecimento:

Período de validade:

(Assinatura do fabricante ou do distribuidor.)

(*) A preencher em conformidade com o artigo 10.º do Decreto-Lei n.º 151/2005, de 30 de agosto.

(**) A especificar apenas no exemplar destinado ao médico-veterinário.

(***) Colocar apenas no original e no duplicado da receita.

ANEXO VI – Exemplo de relatório de inspeção elaborado para aprovação dos estabelecimentos para o fabrico de AMs

DIREÇÃO DE SERVIÇOS DE NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
DIVISÃO DE ALIMENTAÇÃO ANIMAL

RELATÓRIO Nº ___/DSNA-DAA/___/2014

FABRICO DE ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS

D.L. N.º 151/2005 DE 30 DE AGOSTO – REG. (CE) N.º 183/2005 DE 12 DE JANEIRO

1. REQUISITOS DAS UNIDADES DE FABRICO *(Obrigações previstas no Reg. (CE) 183/2005)*

INSTALAÇÕES

1.1.	As instalações são adequadas para limpeza e/ou desinfeção e evitam os erros, as contaminações e as contaminações cruzadas que põem em causa a segurança e qualidade dos alimentos para animais:				
	1.1.1. Disposição, conceção, construção e dimensão <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N2, A) e B))</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	1.1.2. Iluminação <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N4)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	1.1.2.1. Iluminação artificial com recurso a lâmpadas protegidas <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N9)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	1.1.3. Ventilação <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N9)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
1.2.	Os sistemas de escoamento são adequados e evitam a contaminação dos alimentos para animais <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N5)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
1.3.	As portas, as janelas e outras aberturas são resistentes a pragas e estão em bom estado de conservação <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N8)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
1.4.	Os tetos e os equipamentos neles montados evitam a acumulação de sujidade e permitem reduzir a condensação,	C	NC	POND	NA

	o desenvolvimento de bolores indesejáveis e o desprendimento de partículas <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N9)</i>		<input type="checkbox"/>	—	<input type="checkbox"/>
1.5.	As águas de esgoto, residuais e pluviais são eliminadas de forma a garantir que o equipamento, a segurança e a qualidade dos alimentos para animais não sejam afetados <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N7)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
1.6.	O acesso às instalações é limitado às pessoas autorizadas	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
1.7.	Está previsto um plano de luta e de prevenção contra organismos nocivos <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N1)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
Se sim:					
1.7.1. Encontra-se atualmente implementado			SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
1.7.1.1. Mediante aplicação pela própria empresa			SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
1.7.1.1. Mediante contrato com empresa especializada			SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
1.7.1.1.1. Identificação da empresa:					
1.7.1.2. Existe um procedimento escrito e registo das operações efetuadas			SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
1.7.1.3. Existe um diagrama das instalações com identificação dos meios de combate			SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
1.7.1.4. Os locais onde estão colocados os meios de combate estão devidamente assinalados			SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
1.8.	As instalações estão limpas e em bom estado de conservação <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N1 e N7)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	1.8.1. Estão previstos procedimentos de limpeza e/ou desinfeção <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N3)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
Se sim:					

	1.8.1.1. Existem procedimentos escritos para limpeza e/ou desinfecção	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
	1.8.1.2. Existem modelos para registo das operações de limpeza e/ou desinfecção	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
1.9.	Existe contrato com empresa externa para recolha de resíduos <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "PRODUÇÃO", N5)</i>	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
1.10.	Existe planta atualizada das instalações	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —

EQUIPAMENTOS

1.11	1.11.1. As balanças e equipamentos de medição são adequados à gama de pesos e volumes a medir <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N3, A))</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	1.11.1.1. Existem registos das operações de verificação, aferição e calibração dos equipamentos de forma a comprovar a sua exatidão de acordo com os respetivos certificados	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	1.11.2. Os misturadores são adequados à gama de pesos ou volumes a misturar e capazes de produzir misturas homogéneas <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N3, B))</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	1.11.2.1. Estão previstos testes de homogeneidade que permitam demonstrar a eficácia dos misturadores no que se refere à homogeneidade <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N3, B))</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	Se sim:				
	1.11.2.1.1. Já foram efetuados	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —	
	1.11.2.1.2. Foi utilizado marcador	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —	
	Descriminar:				
	1.11.2.1.3. Os resultados obtidos comprovam a eficácia da homogeneidade da mistura	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —	

1.12	As balanças e equipamentos estão limpos e em bom estado de conservação <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N1)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	1.12.1. Estão previstos procedimentos de limpeza e manutenção <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N3)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	Se sim:				
	1.12.1.1. Existem procedimentos escritos para limpeza e manutenção	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —	
	1.12.1.2. Existem modelos para registo das operações de limpeza e manutenção	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —	
1.13	Circuito limpo com procedimento de limpeza que inviabilize a contaminação cruzada (evidenciado no MP) <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS", B) N2)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	1.13.1. Descrição do procedimento:				
1.14	Existe procedimento escrito de manutenção preventiva e corretiva de equipamentos <i>(Reg 183/2005, Ax II)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>

OBSERVAÇÕES

--

2. ARMAZENAMENTO *(Obrigações previstas no Reg. (CE) 183/2005; D.L. n.º 151/2005)*

2.1.	Armazéns com capacidade para uma arrumação organizada dos diversos tipos de materiais e produtos <i>(DL N.º 151/2005, D), A. 5.º)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
2.2.	Temperatura, humidade e ventilação controladas com aparelhos de medida calibrados <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", A), N3)</i>				

	2.2.1 Sala de PMM	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	2.2.2 Sala de armazenagem de produto acabado	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
2.3.	Existência de áreas de receção e expedição separadas e isoladas do meio exterior e devidamente identificadas <i>(DL N.º 151/2005, C), A. 5.º)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
2.4.	Existência de zona de amostragem, devidamente identificado <i>(DL N.º 151/2005, C), A. 5.º)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
2.5.	Entidade para destruição das amostras <i>(DL N.º 151/2005, C), A. 5.º)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	2.5.1 Outras situações:				
2.6.	Existência de zona separada para guardar o material rejeitado e devoluções de rotina e de recolha, devidamente identificado <i>(DL N.º 151/2005, C) A. 5.º)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
2.7.	Existência de área de segurança para produtos extremamente ativos ou tóxicos, devidamente identificado (material de limpeza) <i>(DL N.º 151/2005, C), A. 5.º)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
2.8.	Existência de área destinada ao material de embalagem devidamente identificado <i>(Reg 183/2005, Ax II)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
2.9.	Existência de sala individualizada com acesso reservado para as pré-misturas medicamentosas <i>(DL N.º 151/2005, N4, A. 6.º)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
2.10.	Existência de sala individualizada com acesso reservado para os alimentos medicamentosos (produto acabado) <i>(DL N.º 151/2005 N4, A. 6.º)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>

OBSERVAÇÕES

--

3. TRANSPORTE (Obrigações previstas no Reg. (CE) 183/2005)

3.1.	Transporte assegurado: <i>(Reg 183/2005, A.11º)</i>			
	3.1.1. Pela própria empresa	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
	3.1.2. Por empresa terceira	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
3.2.	Transportadores devidamente registados na DGAV <i>(Reg 183/2005, A.11º)</i>			
		SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
3.3.	Procedimento escrito de limpeza e/ou desinfecção periódica <i>(Reg 183/2005, Ax II, "Armazenamento e Transporte")</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>
	3.3.1. Registo das operações de limpeza	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>

OBSERVAÇÕES

--

4. PRODUÇÃO (Obrigações previstas no Reg. (CE) 183/2005; D.L. nº151/2005)

4.1.	Está designado um responsável qualificado <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Produção", N1)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
-------------	---	--------------------------------------	---------------------------------------	------------------	---------------------------------------

	Identificação:				
	Habilitações Literárias:				
4.2.	Instalações destinadas exclusivamente à produção de alimentos medicamentosos (DL N.º 151/2005 A), A. 5.º)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
4.3.	Existência de silos de dimensões adequadas (DL N.º 151/2005 D), A. 5.º)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
4.4.	Instalações com sequência lógica para o fabrico (R 183/2005, Ax II, S "INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS", B) N2)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
4.5.	Equipamentos dispostos de forma lógica (Reg 183/2005, Ax II, S "PRODUÇÃO", N3)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
4.6.	Temperatura, humidade e ventilação controladas com aparelhos de medida calibrados (Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", A), N3)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
4.7.	Existência de medidas que impossibilitem a presença de insetos, roedores ou outros organismos que possam influenciar negativamente a produção (Reg 183/2005, Ax I, S "INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS", N1)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
4.8.	Existência de identificação e sinalização em todas as salas e equipamentos adstritos à produção (os necessários) (DL N.º 151/2005, N4, A. 6.º)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
4.9.	Existência de sala de pesagem individualizada e contígua à sala de produção (DL n.º 151/2005, C) A. 5.º)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	4.9.1. Outra Localização:				
4.10	Procedimento adequado de transporte e introdução da PMM na misturadora (DL N.º 151/2005, C) A.5.º)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	4.10.1. Descrição:				

4.11	O fabrico é efetuado em salas específicas, circundadas por zonas tampão e munidas de um sistema de aspiração e de eliminação dos pós apropriado (DL N.º 151/2005, C) A. 5.º)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
-------------	---	--------------------------------------	---------------------------------------	------------------	---------------------------------------

OBSERVAÇÕES

5. BOAS PRÁTICAS DE FABRICO (Obrigações previstas no Reg. (CE) 183/2005)

5.1.	Existe um procedimento escrito de fabrico e instruções adequadas (Manual de Fabrico) (Reg 183/2005, Ax II, S "Produção", N2)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
5.2.	Existem mapas diários de fabrico (Reg 183/2005, Ax II, S "Produção", N3)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
5.3.	A água utilizada no processo de fabrico é de qualidade adequada (Reg 183/2005, Ax II, S "Instalações e Equipamentos", N6)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
5.4.	Estão previstas medidas de carácter técnico ou organizacional que evitem contaminações cruzadas, arrastamentos e erros (Reg 183/2005, Ax II, S "Produção", N3)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	5.4.1. Existência de linhas independentes de fabrico		SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
	5.4.2. Existência de sequências interditas de fabrico		SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
	5.4.3. Procedem à limpeza de circuitos (<i>flushing</i>) entre referências diferentes		SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —
	5.4.4. A produção é automatizada		SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —

	5.4.5. A adição de aditivos é automatizada	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —	
	5.4.6. Outras medidas	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —	
	5.4.6.1. Discriminar:				
5.5.	Está prevista a aplicação de um sistema de APPCC (Reg 183/2005, N1, A.6º)	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>

OBSERVAÇÕES

6. CONTROLO DE QUALIDADE *(Obrigações previstas no Reg. (CE)183/2005; D.L. nº151/2005)*

6.1.	Está designado um responsável qualificado <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Controlo de Qualidade", N1)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	Identificação: Habilitações Literárias:				
6.2.	São fornecidas as certificações das matérias-primas a montante da produção, do processo de fabrico e do produto final <i>(DL N.º 151/2005 D) A. 5.º)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
6.3	verificação do lote, validade e n.º de registo da PMM aquando da receção <i>(DL N.º 151/2005 F) A. 5.º)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
6.4.	Tem acesso a laboratório: <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "CONTROLO DE QUALIDADE", N2)</i>				

	6.4.1. Interno	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —	
	6.4.2. Externo (mediante contrato de prestação de serviços)	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —	
	6.4.2.1. Identificação:				
	6.4.3. Tipo de análises efetuadas:				
6.5.	Existência de um plano de controlo de qualidade <small>(Reg 183/2005, Ax II, S "CONTROLO DE QUALIDADE", N3)</small>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	6.5.1. O plano de controlo de qualidade é suportado por procedimentos escritos	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
6.6.	Existência de amostras de cada lote de produção <small>(Reg 183/2005, Ax II, S "CONTROLO DE QUALIDADE", N4)</small>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
6.7.	Amostras mantidas durante um período de+ 1 meses após o fim do prazo de validade do alimento medicamentoso <small>(Reg 183/2005, Ax II, S "CONTROLO DE QUALIDADE", N4)</small>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
6.8.	As análises abrangidas no plano de controlo de qualidade prevêm:				
	6.8.1. Substâncias indesejáveis	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —	
	6.8.1.1. Coccidiostáticos e histomonostáticos	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —	
	6.8.1.2. Outras substâncias ativas	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —	
	6.8.4. Substâncias proibidas	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —	
	6.8.4.1. Discriminar:				
	6.8.5. Análises Microbiológicas	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	POND —	

	6.8.5.1. Discriminar:				
6.9.	São realizados testes de homogeneidade regularmente	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
6.10.	São realizados testes de contaminação cruzada/arrastamento	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
6.11.	Está previsto um local de armazenamento que assegure a integridade das amostras e que impeça alterações da sua composição ou adulteração (nomeadamente local com acesso reservado e em condições de temperatura e humidade favoráveis) <i>(Reg 183/2005, Ax II, S "Controlo de Qualidade", N4)</i>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>

OBSERVAÇÕES

7. REQUISITOS DE ROTULAGEM *(Obrigações previstas no D.L. nº151/2005; Reg. (CE) 767/2009)*

7.1. PMM	Denominação comercial e número de registo	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	Composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	Nome ou denominação social e o domicílio ou sede social da entidade responsável pela AIM	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	Taxa de incorporação	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
7.2. AM	Espécie ou tipo de animal	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	Modo de emprego	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>

	Intervalo de segurança	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	Data e número de lote de fabrico	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	Prazo de validade	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>

OBSERVAÇÕES

8. RECLAMAÇÕES (Obrigações previstas no Reg. (CE) 183/2005)

8.1.	Registo dos alimentos medicamentosos para devolução com identificação da respetiva causa <small>(Reg 183/2005, Ax II, S "RECLAMAÇÕES E RETIRADA DOS PRODUTOS DA CIRCULAÇÃO", N1)</small>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
8.2.	Registo de reclamações com identificação da respetiva causa <small>(Reg 183/2005, Ax II, S "RECLAMAÇÕES E RETIRADA DOS PRODUTOS DA CIRCULAÇÃO", N1)</small>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	8.2.1. Análise das reclamações	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	8.2.2. Ações corretivas quando aplicável	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
8.3.	Registo de recolhas com identificação da respetiva causa <small>(Reg 183/2005, Ax II, S "RECLAMAÇÕES E RETIRADA DOS PRODUTOS DA CIRCULAÇÃO", N2)</small>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
8.4.	Procedimento adequado de devoluções <small>(Reg 183/2005, Ax II, S "RECLAMAÇÕES E RETIRADA DOS PRODUTOS DA CIRCULAÇÃO", N2)</small>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
8.5.	Procedimento adequado de recolhas obrigatórias <small>(Reg 183/2005, Ax II, S "RECLAMAÇÕES E RETIRADA DOS PRODUTOS DA CIRCULAÇÃO", N2)</small>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
8.6.	Procedimento adequado de destino dos alimentos medicamentosos devolvidos/recolhidos <small>(Reg 183/2005, Ax II, S "RECLAMAÇÕES E RETIRADA DOS PRODUTOS DA CIRCULAÇÃO", N2)</small>	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>

OBSERVAÇÕES

--

9. REGISTOS (Obrigações previstas no Reg. (CE) 183/2005; D.L. n.º 151/2005)

9.1.	Prescrição Médico-Veterinária <small>(DL N.º 151/2005, N1, A. 11.º)</small>				
	9.1.1. Validade de 10 dias	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	9.1.2. Todos os campos integralmente preenchidos	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	9.1.3. Prescrição para período não superior a 1 mês de tratamento	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	9.1.4. Ter aposta a vinheta no espaço próprio	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	9.1.5. Arquivo durante 5 anos	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
9.2.	Rastreabilidade <small>(Reg 183/2005, Ax II "CONSERVAÇÃO DE REGISTOS", N1)</small>				
	9.2.1. Registo de receção de matérias-primas <small>(DL N.º 151/2005 F) E G) A. 5.º)</small>				
	9.2.1.1. Natureza e quantidade da PMM ou AM rececionada	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	9.2.1.2. Identificação e endereço dos fornecedores de PMM e AM	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	9.2.2. Registo de expedição do produto acabado <small>(DL N.º 151/2005 F) E G) A. 5.º)</small>				
	9.2.2.1. Identificação do cliente de destino	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>

	9.2.2.2. Identificação da denominação comercial do produto acabado	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	9.2.2.3. Identificação do n.º de fabricante	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	9.2.2.4. Identificação do n.º de lote, prazo de validade e respetiva quantidade	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	9.2.2.5. Identificação e endereço dos fornecedores	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	9.2.2.6. Identificação da data de expedição	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	9.2.2.7. Registo do número da receita	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	9.2.3. Registo diário de fabrico <small>(Reg 183/2005, Ax II "CONSERVAÇÃO DE REGISTOS", N2)</small>				
	9.2.3.1. Quantidades de PMM utilizadas	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	9.2.3.2. Quantidades de outras matérias-primas utilizados	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>
	9.2.4. Arquivo durante 5 anos	C <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	POND —	NA <input type="checkbox"/>

OBSERVAÇÕES

10. APRECIÇÃO FINAL

<p align="center">PARA A ATIVIDADE DE FABRICO DE ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS, O ESTABELECIMENTO</p> <p align="center">SUJEITO À VISTORIA CONSTANTE DESTE RELATÓRIO TEM UM PARECER :</p>		
<p align="center">FAVORÁVEL</p> <p align="center"><input type="checkbox"/></p>	<p align="center">FAVORÁVEL COM OBSERVAÇÕES</p> <p align="center"><input type="checkbox"/></p>	<p align="center">NÃO FAVORÁVEL</p> <p align="center"><input type="checkbox"/></p>

A EQUIPA RESPONSÁVEL PELA VISTORIA,

.....

.....

.....

.....

ASSINATURA DO REQUERENTE/REPRESENTANTE/DIRETOR TÉCNICO

(SE HOUVER NECESSIDADE DE DAR CONHECIMENTO AO INTERESSADO)

.....

DATA: / /

C – Conforme	P – Portaria	Sa – Subalínea
NC – Não conforme	R – Regulamento	Cp – Capítulo
NA – Não aplicável	A – Artigo	Ax – Anexo
Reg – Regulamento	N – Número	S – Secção
D – Decisão	§ - Parágrafo	Pt – Ponto
DL – Decreto-lei) – Alínea	Pr – Parte